

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DANNAPEL, Hans-Jochen  
Solvias AG  
Patentabt./K-402.4.26  
Postfach  
Klybeckstrasse 191  
CH-4002  
SUISSE

TECH CENTER 1600/2900

MAY 01 2002

RECEIVED

Date of mailing (day/month/year)  
22 March 2002 (22.03.02)

Applicant's or agent's file reference  
BE 22482 TM/vs

International application No.  
PCT/CH00/00384

## IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)  
13 July 2000 (13.07.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

DANNAPEL, Hans-Jochen  
Solvias AG  
Patentabt./K-402.4.26  
Postfach  
Klybeckstrasse 191  
CH-4002  
Switzerland

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

41 61 686 61 61

Facsimile No.

41 61 686 62 31

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

**New appointed agent for all competent international authorities.**

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

David LOPEZ-RAMIREZ

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 03 April 2001 (03.04.01)	Applicant's or agent's file reference BE 22482 TM/vs
International application No. PCT/CH00/00384	Priority date (day/month/year) 29 July 1999 (29.07.99)
International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00)	
Applicant HEROLD, Peter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 17 January 2001 (17.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Form PCT/IB/331 (July 1992)

Authorized officer

Claudio Borton

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

CH0000384

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SPEEDEL PHARMA AG  
Petersgraben 35  
CH-4051 Basel  
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)

19 December 2001 (19.12.01)

Applicant's or agent's file reference

BE 22482 TM/vs

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/CH00/00384

International filing date (day/month/year)

13 July 2000 (13.07.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐

the applicant

☐

the inventor

☒

the agent

☐

the common representative

Name and Address

R.A. EGLI & CO  
Horneggstrasse 4  
Postfach  
CH-8034 Zürich  
Switzerland

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐

the person

☐

the name

☐

the address

☐

the nationality

☐

the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

**Please note that the agent has renounced his appointment. The new address for correspondence is indicated in the addressee box above.**

4. A copy of this notification has been sent to:

☒

the receiving Office

☐

the designated Offices concerned

☐

the International Searching Authority

☒

the elected Offices concerned

☒

the International Preliminary Examining Authority

☐

other:

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Athina NICKITAS-ETIENNE

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SPEEDEL PHARMA AG  
Petersgraben 35  
CH-4051 Basel  
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 19 December 2001 (19.12.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>  International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00)
Applicant's or agent's file reference BE 22482 TM/vs	
International application No. PCT/CH00/00384	

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant      ☐ the inventor      ☒ the agent      ☐ the common representative

Name and Address R.A. EGLI & CO Horneggstrasse 4 Postfach CH-8034 Zürich Switzerland	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person      ☐ the name      ☐ the address      ☐ the nationality      ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 3. Further observations, if necessary:

**Please note that the agent has renounced his appointment. The new address for correspondence is indicated in the addressee box above.**

## 4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Athina NICKITAS-ETIENNE  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

# PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum)

BE 22482 TM/vs

### Box No. I TITLE OF INVENTION

PRODUCTION OF N-SUBSTITUTED 2;7-DIALKYL-4-HYDROXY-5-AMINO-8-ARYL-OCTANOYLAMIDES

### Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Speedel Pharma AG  
Petersgraben 35  
4051 Basel  
S Switzerland

☐ This person is also inventor

Telephone No.  
0041 61 264 31 10

Facsimile No.  
0041 61 264 31 01

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:  
Switzerland

State (that is, country) of residence:  
Switzerland

This person is applicant ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

### Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Peter Herold  
Unterer Rheinweg 124  
4057 Basel  
Switzerland

This person is:

☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:  
Switzerland

State (that is, country) of residence:  
Switzerland

This person is applicant ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

### Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

R.A. EGLI & CO  
Horneggstrasse 4  
Postfach  
CH-8034 Zürich

Telephone No.  
0041 1 422 02 55

Facsimile No.  
0041 1 422 04 77

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

See Notes to the request form

Continuation of Box No. III		FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.</i>			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)  Stefan Stutz Reichensteinerstrasse 19 4053 Basel Switzerland		This person is:  <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: Switzerland		State (that is, country) of residence: Switzerland	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)  Adriano Indolese Salinenstrasse 9 4313 Möhlin Switzerland		This person is:  <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: Switzerland		State (that is, country) of residence: Switzerland	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)      		This person is:  <input type="checkbox"/> applicant only <input type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:  		State (that is, country) of residence:  	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)      		This person is:  <input type="checkbox"/> applicant only <input type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:  		State (that is, country) of residence:  	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)      		This person is:  <input type="checkbox"/> applicant only <input type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:  		State (that is, country) of residence:  	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box			

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

## Box No.V DESIGNATION OF STATE

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes: at least one must be marked):

## Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

## National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates                  | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua and Barbuda                   | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania                               | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia                               | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria                               | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia                             | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan                            | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina                | <input checked="" type="checkbox"/> MA Morocco                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                              | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria                              | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil                                | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                               | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize                                | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada                                | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Switzerland and Liechtenstein  | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mozambique                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                                 | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica                            | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba                                  | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic                        | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany                               | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark                               | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica                              | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algeria                               | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia                               | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain                                 | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland                               | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom                        | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada                               | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia                               | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana                                 | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia                                | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia                               | <input checked="" type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania               |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary                               | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia                             | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel                                | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN India                                 | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland                               | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan                                 | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya                                 | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan                            | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea                     |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakstan                             |  |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

**Precautionary Designation Statement:** In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of

**Supplemental Box**

*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." [indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
  - (i) if more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
  - (ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
  - (iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
  - (iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
  - (v) if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
  - (vi) if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
  - (vii) if, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.
3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.



<b>Box No. VI PRIORITY CLAIM</b>		<input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box		
Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 29. July 1999 (29.07.1999)	1999 1401/99	Switzerland		
item (2) 11. January 2000 (11.01.2000)	2000 0044/00	Switzerland		
item (3)				
<input type="checkbox"/> The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): _____				
<small>* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii). See Supplemental Box.</small>				
<b>Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY</b>				
<b>Choice of International Searching Authority (ISA)</b> <small>(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):</small>		<b>Request to use results of earlier search; reference to that search</b> (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):		
ISA/		Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
<b>Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING</b>				
This international application contains the following number of sheets: request : 4 description (excluding sequence listing part) : 32 claims : 7 abstract : 2 drawings : - sequence listing part of description : - <b>Total number of sheets : 45</b>		This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input checked="" type="checkbox"/> separate signed power of attorney 3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 5. <input checked="" type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No VI as item(s): 1 and 2 6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): 7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. <input type="checkbox"/> other (specify):		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: German		
<b>Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT</b>				
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)				
R.A. EGLI & CO Patentanwälte  Dr. Theodor Müller				

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	2. Drawings <input type="checkbox"/> received <input type="checkbox"/> not received
5. International Searching Authority specified by the applicant: ISA/	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
For International Bureau use only	

# PCT COOPERATION TREATY

WO 01/09083  
PCT/CH00/00384

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

R.A. EGLI & CO  
Horneggstrasse 4  
Postfach  
CH-8034 Zürich  
SUISSE

EINGANG

15. Feb. 2001

Egli Patentanwälte

Date of mailing (day/month/year) 08 February 2001 (08.02.01)		
Applicant's or agent's file reference BE 22482 TM/vs		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/CH00/00384	International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00)	
Applicant SPEEDEL PHARMA AG et al		Priority date (day/month/year) 29 July 1999 (29.07.99)

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW  
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 08 February 2001 (08.02.01) under No. WO 01/09083

### REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

J. Zahra

PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) BE 22482 TM/vs

## Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Herstellung von N-substituierten 2,7-Dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoylamiden

## Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Speedel Pharma AG  
Petersgraben 35  
4051 Basel  
Schweiz

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

0041 61 264 31 10

Telefaxnr.:

0041 61 264 31 01

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Schweiz

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Schweiz

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



alle Bestimmungsstaaten



alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



nur die Vereinigten Staaten von Amerika



die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

## Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Peter Herold  
Unterer Rheinweg 124  
4057 Basel  
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Schweiz

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Schweiz

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



alle Bestimmungsstaaten



alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



nur die Vereinigten Staaten von Amerika



die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

## Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:



Anwalt



gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

R.A. EGLI & CO  
Horneggstrasse 4  
Postfach  
CH-8034 Zürich

Telefonnr.:

0041 1 422 02 55

Telefaxnr.:

0041 1 422 04 77

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

## Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Stefan Stutz  
Reichensteinerstrasse 19  
4053 Basel  
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Schweiz

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Schweiz

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Adriano Indolese  
Salinenstrasse 9  
4313 Möhlin  
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Schweiz

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Schweiz

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt anzugeben

## Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

## Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidzhan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate      | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich                        | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien                        | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidzhan                      | <input checked="" type="checkbox"/> MA Marokko   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina               | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                          | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                           | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada                            | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein  | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                             | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica                        | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba                              | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik             | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland                       | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark                          | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica                          | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden  |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland                           | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien                           | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland                          | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich            | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada                           | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien                          | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana                             | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia                            | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien                          | <input checked="" type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien                        | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien                            |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island                            |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan                             | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia                             | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan                       | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika                                       |
|  | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                         |  |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

☐  
☐

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten vorliegen.)

## Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH



Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: * regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 29. Juli 1999 (29.07.1999)	1999 1401/99	Schweiz		
Zeile (2) 11. Januar 2000 (11.01.2000)	2000 0044/00	Schweiz		
Zeile (3)				

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

\* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

## Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA)  
(falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

ISA/

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

Staat (oder regionales Amt)

## Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:

Antrag : 4  
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 32  
Ansprüche : 7  
Zusammenfassung : 2  
Zeichnungen : -  
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : -  
Blattzahl insgesamt : 45

Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
- ☒ Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
- ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
- ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
- ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet: 1 und 2
- ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
- ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
- ☐ Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
- ☐ Sonstige (einzeln auführen):


Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch

## Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

R.A. EGLI & CO  
Patentanwälte

  
Dr. Theodor Müller

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen:  <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA/	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Aktenzeichen des Anmelders  
oder Anwalts

BE 22482 TM/vs

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Anmelder

Speedel Pharma AG, Petersgraben 35, 4051 Basel  
Schweiz

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR 100.-- T

2. RECHERCHENGEBÜHR 1'530.-- S

Die internationale Recherche ist durchzuführen von  
(Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig,  
ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)

3. INTERNATIONALE GEBÜHR

Grundgebühr

Die internationale Anmeldung enthält 45 Blätter.

umfaßt die ersten 30 Blätter 650.-- b1

15 x 15.-- = 225.-- b2  
Anzahl der Blätter über 30 Zusatzblattgebühr

Addieren Sie die in Feld b1 und b2 eingetragenen  
Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld B ein 875.-- B

Bestimmungsgebühren

Die internationale Anmeldung enthält alle Bestimmungen.

8 x 140.-- = 1'120.-- D  
Anzahl der zu zahlenden Bestimmungengebühr

Bestimmungsgebühren (maximal 8)

Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen  
Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein 1'995.-- I  
(Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der internationalen Gebühr um 75%.  
Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld I einzutragende  
Gesamtbetrag 25% der Summe der in Feld B und D eingetragenen Beträge.)

4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG (ggf.) P

5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN

Addieren Sie die in Feldern T, S, I und P eingetragenen Beträge,  
und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein 3'625.--

INSGESAMT

☐ Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

ZAHLUNGSWEISE

- ☒ Abbuchungsauftrag (siehe unten) ☐ Bankwechsel ☐ Kupons  
☐ Scheck ☐ Barzahlung ☐ Sonstige (einzeln angeben):  
☐ Postanweisung ☐ Gebührenmarken

ABBUCHUNGSauftrag (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

Das Anmeldeamt/ EIGE ☒ wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.

☒ (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des Anmeldeamts über laufende  
Konten dieses Verfahren erlauben) wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend  
angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

☐ wird beauftragt, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbelegs und seine Übermittlung an das  
Internationale Büro der WIPO von meinem laufenden Konto abzubuchen.

201.0009

Zürich, 12. Juli 2000 Dr. Theodor Müller

Horneggstrasse 4

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/048229

TECH CENTER 1601199

MAY 01 2002

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference BE 22482 TM/vs	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/CH00/00384	International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00)	Priority date (day/month/year) 29 July 1999 (29.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 231/12		
Applicant SPEEDEL PHARMA AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.  <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 January 2001 (17.01.01)	Date of completion of this report 27 September 2001 (27.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.



**I. Basis of the report****1. With regard to the elements of the international application:\***

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-32 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-14,15(in part) \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_ 15(in part),16-18 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 07 July 2001 (07.07.2001)
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

- 2. With regard to the language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

**3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

**4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:**

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

- 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\***

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/CH 00/00384

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

D1: EP-A-0 678 503

D2: XP002149098 (Herold, P. et al., J. Org. Chem., Vol. 54, No. 5 (1989), pages 1178-1185, Am. Chem. Soc. Easton, US; ISSN: 0022-3263)

The present application does not meet the requirements of PCT Article 33(3) because the subject matter of Claims 1-18 does not involve an inventive step.

The present application concerns a method for preparing compounds of Formula (I) as defined in Claim 1. These compounds show renin-inhibiting properties and can be used as anti-hypertensive active substances in medicaments.

D1 likewise discloses a method for preparing these compounds that distinctly differs from the claimed method. According to the present description (page 1, lines 16-24), the preparation methods described in that document are unsatisfactory because of the high number of method steps and low yields, and are not suitable for an industrial process.

The present invention can therefore be considered to address the problem of devising a method for preparing compounds of Formula (I) that can be implemented on an

industrial scale.

As already mentioned on page 12, lines 28-31, of the application, D2 describes the method steps (a), (b) and (d) defined in Claim 1. Step (c), the aminolysis of the lactone ring, is also described (see D2, page 1179, column 1, section 2: " $S_N2$  substitution at C-5 with azide, followed by aminolysis of the lactone ring and reduction of the azide group, would lead to the desired acyclic dipeptide isosteres 1 with complete control of the stereochemistry at C-5.").

Diagram I on page 1179, column 1, depicts the steps (a) halolactonation; (b) azidation and (c) + (d) aminolysis of the lactone ring and azide reduction. The two latter steps are combined into a single step in diagram 1 ( $R_3$  = n-butylamine).

The difference between the method in D2 and the method disclosed in the present application is that the compounds obtained are differently substituted at the C-atom in position 6. In D2, a cyclohexyl ring occupies position C6, while in the present application a substituted phenylethyl group occupies this position.

However, since these different groups do not participate in the decisive reaction steps (a)-(d), this difference is not considered inventive. A person skilled in the art aware of D2 could therefore solve the problem in question without being inventive (PCT Article 33(3)).

The compounds disclosed in Claims 10-18 constitute intermediate steps of the synthesis described in Claims 1-9. These intermediate steps could be considered inventive only if the method itself were inventive. This is not the present case.

22

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>BE 22482 TM/vs</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/CH 00/ 00384</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>13/07/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>29/07/1999</b>
Anmelder <b>SPEEDEL PHARMA AG et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐

**Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐

**Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PATENTCH 00/00384

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEBIETES

IPK 7 C07C231/12 C07C247/12 C07C233/09 C07C235/34 C07C233/20  
C07D295/18 C07D263/24 C07D307/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 678 503 A (CIBA-GEIGY) 25. Oktober 1995 (1995-10-25) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele ---	1, 10, 13, 16
A	PETER HEROLD ET AL.: "A Versatile and Stereocontrolled Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosters" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 54, Nr. 5, 3. März 1989 (1989-03-03), Seiten 1178-1185, XP002149098 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 Seite 1179, Spalte 1, Schema I und zweiter Textabsatz --- -/-	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Oktober 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PO 00/00384

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGELEGENHEIT UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>GÉRARD CAHIEZ ET AL.: "Highly Stereo- and Chemoselective Iron-Catalyzed Alkenylation of Organomagnesium Compounds" SYNTHESIS, Nr. 8, August 1998 (1998-08), Seiten 1199-1200, XP002149099 STUTTGART DE in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----</p>	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PG CH 00/00384

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 678503 A	25-10-1995	AT 183997 T	15-09-1999
		AU 1642095 A	26-10-1995
		AU 699616 B	10-12-1998
		AU 1642195 A	26-10-1995
		AU 1642395 A	26-10-1995
		BR 1100656 A	06-06-2000
		CA 2147044 A	19-10-1995
		CA 2147052 A	19-10-1995
		CA 2147056 A	19-10-1995
		CN 1117960 A	06-03-1996
		CZ 9500976 A	15-11-1995
		DE 59506707 D	07-10-1999
		EP 0678514 A	25-10-1995
		EP 0678500 A	25-10-1995
		ES 2137478 T	16-12-1999
		FI 951771 A	19-10-1995
		FI 951772 A	19-10-1995
		FI 951773 A	19-10-1995
		HU 74074 A	28-10-1996
		HU 72110 A	28-03-1996
		HU 71701 A	29-01-1996
		JP 8053434 A	27-02-1996
		JP 8081430 A	26-03-1996
		JP 8027079 A	30-01-1996
		NO 951441 A	19-10-1995
		NO 951442 A	19-10-1995
		NO 951443 A	19-10-1995
		NZ 270936 A	24-06-1997
		NZ 270938 A	26-11-1996
		NZ 270939 A	20-12-1996
		US 5606078 A	25-02-1997
		US 5659065 A	19-08-1997
		US 5559111 A	24-09-1996
		US 5654445 A	05-08-1997
		US 5646143 A	08-07-1997
		US 5627182 A	06-05-1997
		US 5705658 A	06-01-1998
		ZA 9503050 A	08-11-1995
		ZA 9503051 A	18-10-1995
		ZA 9503052 A	18-10-1995

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts BE 22482 TM/vs	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/CH00/00384	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 29/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C231/12		
Anmelder SPEEDEL PHARMA AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 17/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.09.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656	Bevollmächtigter Bediensteter Herzog, A 



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH00/00384

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-32                      ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-14,15 (Teil)              ursprüngliche Fassung

15 (Teil),16-18            eingegangen am

07/07/2001 . mit Schreiben vom 04/07/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                Nr.:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH00/00384

☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-18  
Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (ET)

Ja: Ansprüche  
Nein: Ansprüche 1-18

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)

Ja: Ansprüche 1-18  
Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

D1: EP-A-0 678 503

D2: XP002149098 (Herold, P. et al., J. Org. Chem., Bd. 54, Nr. 5 (1989), S. 1178-1185, Am. Chem. Soc. Easton, US; ISSN: 0022-3263)

Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT, da der Gegenstand der Ansprüche 1-18 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Die vorliegende Anmeldung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) in Anspruch 1. Diese Verbindungen haben Renin-hemmende Eigenschaften und können als antihypertensive Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

D1 offenbart ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen. Dieses Verfahren unterscheidet sich deutlich von demjenigen der Anmeldung. Laut vorliegender Beschreibung (Seite 1, Zeilen 16-24) sind die darin beschriebenen Herstellungsverfahren hinsichtlich der Anzahl von Verfahrensstufen und Ausbeuten unbefriedigend und nicht für ein industrielles Verfahren geeignet.

Das zu lösende Problem kann also darin gesehen werden, ein Verfahren für Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung zu stellen, das in industriellem Maßstab durchgeführt werden kann.

Wie bereits in der Anmeldung auf Seite 12, Zeilen 28-31 erwähnt, sind die in Anspruch 1 angegebenen Verfahrensstufen a), b) und d) in D2 beschrieben. Ebenfalls erwähnt ist der Schritt c), nämlich die Aminolyse des Lactonringes (siehe D2, Seite 1179, Spalte 1, Abschnitt 2: " $S_N2$  substitution at C-5 with azide, followed by aminolysis of the lactone ring and reduction of the azide group, would lead to the desired acyclic dipeptide isosteres 1 with complete control of the stereochemistry at C-5."). In Schema I auf Seite 1179, Spalte 1 sind die Schritte a) Halolactonisierung, b) Azidierung und c) + d) Aminolyse des Lactonringes und Azidreduktion dargestellt. Die beiden letzteren Stufen sind in Schema 1 in einem Schritt zusammengefaßt ( $R_3 = n$ -

butylamine).

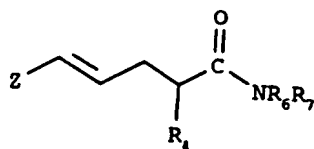
Der Unterschied zwischen dem Verfahren in D2 und dem in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Verfahren liegt darin, daß die hergestellten Verbindungen am C-Atom in Position 6 unterschiedlich substituiert sind: in D2 ist an C6 ein Cyclohexylring vorhanden, während in vorliegender Anmeldung hier eine substituierte Phenylethylgruppe vorliegt.

Da diese unterschiedlichen Gruppierungen jedoch an den entscheidenden Reaktionsschritten a)-d) nicht teilhaben, wird dieser Unterschied nicht als erfinderisch angesehen. Der Fachmann könnte daher mit Kenntnis des Dokuments D2 ohne erfinderisches Zutun die gestellte Aufgabe lösen (Artikel 33(3) PCT).

Bei den in den Ansprüchen 10-18 offenbarten Verbindungen handelt es sich um Zwischenstufen in der in den Ansprüchen 1-9 beschriebenen Synthese. Diese Zwischenstufen können lediglich dann als erfinderisch angesehen werden, wenn das Verfahren selbst erfinderisch ist. Dies ist hier nicht der Fall.

entsprechen, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $X$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

16. Verbindungen der Formel VII in Form ihrer Racemate oder 5 Enantiomeren

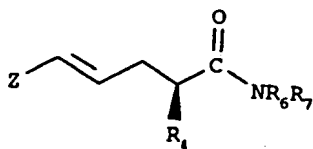


(VII),

worin  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen 10 haben, und  $Z$  für Cl, Br oder I steht.

17. Verbindungen gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, 15 dass  $R_4$  1-Methylethyl bedeutet,  $Z$  für Cl steht, und  $R_6$  Methyl oder Ethyl bedeutet,  $R_7$  für Methyl, Ethyl oder Methoxy steht, oder  $R_6$  und  $R_7$  zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder -  
CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>-O-C(O)- bedeuten.

18. Verbindungen gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, 20 dass sie der Formel VIIa

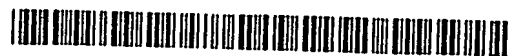


(VIIa),

entsprechen, worin  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und  $Z$  für Cl, Br oder I steht.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. Februar 2001 (08.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/09083 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 231/12,  
247/12, 233/09, 235/34, 233/20, C07D 295/18, 263/24,  
307/32

44/00

11. Januar 2000 (11.01.2000) CH

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH00/00384

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): SPEEDEL PHARMA AG [CH/CH]; Petersgraben  
35, CH-4051 Basel (CH).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Juli 2000 (13.07.2000)

(72) Erfinder; und

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEROLD, Peter  
[CH/CH]; Unterer Rheinweg 124, CH-4057 Basel (CH).  
STUTZ, Stefan [CH/CH]; Reichensteinerstrasse 19,  
CH-4053 Basel (CH). INDOLESE, Adriano [CH/CH];  
Salinenstrasse 9, CH-4313 Möhlin (CH).

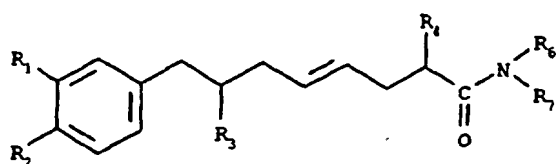
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
1401/99 29. Juli 1999 (29.07.1999) CH

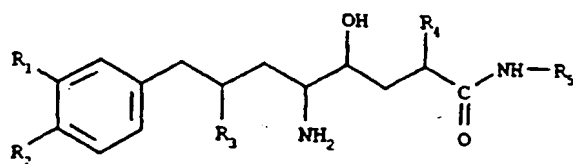
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PRODUCTION OF N-SUBSTITUTED 2,7-DIALKYL-4-HYDROXY-5-AMINO-8-ARYL-OCTANOYLAMIDES

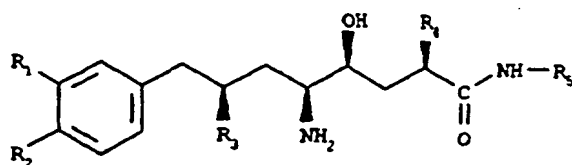
(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON N-SUBSTITUIERTEN 2,7-DIALKYL-4-HYDROXY-5-AMINO-8-ARYL-OCTANOYLAMIDEN



(II)



(I)



(Ia)

(57) Abstract: Compounds of formula (I), wherein;  $R_5$  represents  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  hydroxyalkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkanoyloxy- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  aminoalkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkylamino- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  dialkylamino- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkanoylamido- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $HO(O)C$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkylO-(O) $C$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $H_2N$ - $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl-HN- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl or  $(C_1$ - $C_6$  alkyl) $_2$ N- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl, can be produced from compounds of formula (II), wherein:  $R_1$  and  $R_2$ , independent of one another, represent H,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl halide,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy- $C_1$ - $C_6$  alkyl, or  $C_1$ - $C_6$  alkoxy- $C_1$ - $C_6$  alkyloxy;  $R_3$  represents  $C_1$ - $C_6$  alkyl;  $R_4$  represents  $C_1$ - $C_6$  alkyl, and;  $R_5$  represents  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  hydroxy-alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkanoyloxy- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  aminoalkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl amino- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  dialkylamino- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkanoylamido- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $HO(O)C$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkylO-(O) $C$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $H_2N$ - $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl-HN- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl or  $(C_1$ - $C_6$  alkyl) $_2$ N- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl;  $R_6$  and  $R_7$ , together, represent tetramethylene, pentamethylene, 3-oxa-1,5-pentylene or  $-CH_2CH_2O-$ , optionally substituted with  $C_1$ - $C_4$  alkyl, phenyl or benzyl. The compounds of formula (I) can be produced from compounds of formula (II) by carrying out halolactonization, acidation of the halogen group, ring scission with an amine  $R_5-NH_2$ , and reduction of the acidic group in order to form the amino group. The 2(S),4(S),5(S),7(S)-diastereomer of formula (Ia) can be

alkyl amino- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  dialkylamino- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkanoylamido- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $HO(O)C$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkylO-(O) $C$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $H_2N$ - $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl-HN- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl or  $(C_1$ - $C_6$  alkyl) $_2$ N- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$  alkyl;  $R_6$  and  $R_7$ , together, represent tetramethylene, pentamethylene, 3-oxa-1,5-pentylene or  $-CH_2CH_2O-$ , optionally substituted with  $C_1$ - $C_4$  alkyl, phenyl or benzyl. The compounds of formula (I) can be produced from compounds of formula (II) by carrying out halolactonization, acidation of the halogen group, ring scission with an amine  $R_5-NH_2$ , and reduction of the acidic group in order to form the amino group. The 2(S),4(S),5(S),7(S)-diastereomer of formula (Ia) can be



WO 01/09083 A1



(74) Anwalt: R.A. EGLI & CO; Homeggstrasse 4, Postfach.  
CH-8034 Zürich (CH).

europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

obtained with a high degree of purity when 2(S),7(R) diastereomers of formula (II) are used.

(57) Zusammenfassung: Aus Verbindungen der Formel (II), worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyloxy darstellen,  $R_3$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeutet,  $R_4$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht, und  $R_5$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Hydroxyalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aminoalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Dialkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoylamido- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $HO(O)C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -AlkylO-(O) $C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $H_2N$ - $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-HN- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl oder  $(C_1$ - $C_6$ -Alkyl) $_2$ N- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl darstellt,  $R_6$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl darstellt,  $R_7$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy bedeutet, oder  $R_6$  und  $R_7$  zusammen gegebenenfalls mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-Pentylene und Reduktion der Azidgruppe zur Aminogruppe Verbindungen der Formel (I), hergestellt werden, worin  $R_5$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Hydroxyalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aminoalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Dialkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoylamido- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $HO(O)C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -AlkylO-(O) $C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $H_2N$ - $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-HN- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl oder  $(C_1$ - $C_6$ -Alkyl) $_2$ N- $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl darstellt. Wenn man 2(S),7(R)-Diastereomere der Formel (II) verwendet, erhält man in hoher Reinheit das 2(S),4(S),5(S),7(S)-Diastereomere der Formel (Ia).

## Herstellung von N-substituierten 2,7-Dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoylamiden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2,7-Dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoylamiden und ihren physiologisch verträglichen Salzen; besonders von N-(3-Amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)phenyl]octanamiden und ihren physiologisch verträglichen Salzen, ganz besonders von 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-Amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)phenyl]octanamid und ihren physiologisch verträglichen Salzen; und neue im mehrstufigen Verfahren als Zwischenprodukte verwendete Zwischenprodukte.

15

In der EP-A-0 678 503 werden d-Amino-g-hydroxy-w-aryl-alkancarbonsäureamide beschrieben, die Reninhemmende Eigenschaften aufweisen und als antihypertensive Mittel in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden können. Die beschriebenen Herstellungsverfahren sind hinsichtlich der Anzahl von Verfahrensstufen und Ausbeuten unbefriedigend und nicht für ein industrielles Verfahren geeignet. Nachteilig bei diesen Verfahren ist auch, dass reine Diastereomere in zu geringen Gesamtausbeuten erhältlich sind.

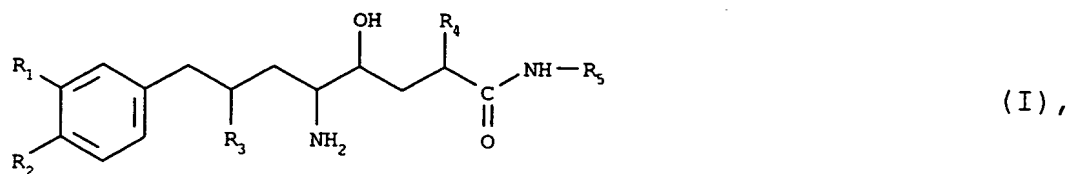
25

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man diese Alkan-carbonsäureamide sowohl in hohen Gesamtausbeuten als auch in hoher Reinheit, sowie gezielt reine Diastereomere erhält, wenn man die Doppelbindung von 2,7-Dialkyl-8-aryl-4-octenoylamiden gleichzeitig in 5-Stellung halogeniert und in 4-Stellung unter Lactonisierung hydroxyliert, das Halogen mit Azid ersetzt, das Lacton amidiert und dann das Azid in die Amingruppe überführt.

30



Ein erster Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

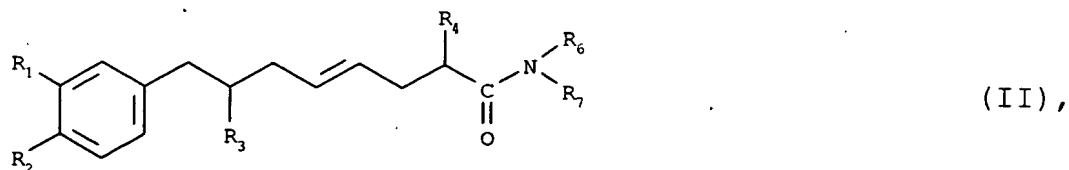


5

worin

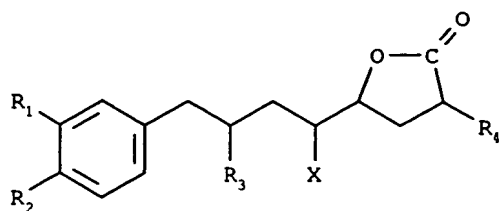
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy darstellen, R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet, 10 R<sub>4</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht, und R<sub>5</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aminoalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, HO(O)C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-AlkylO-(O)C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, H<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>- 15 C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-HN-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



20 worin

R<sub>6</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl darstellt, R<sub>7</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy bedeutet, oder R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> zusammen gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-Pentylen oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-C(O)- sind, mit 25 einem Halogenierungsmittel in Gegenwart von Wasser und gegebenenfalls einer Säure zu einer Verbindung der Formel III umsetzt,

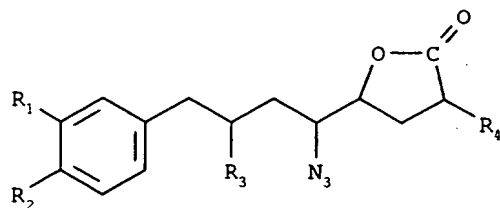


(III),

worin X für Cl, Br oder I steht,

5

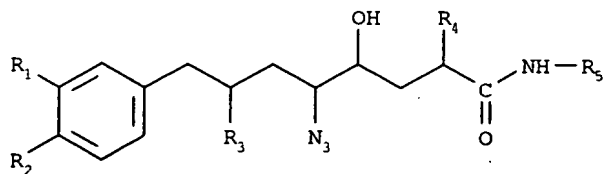
b) die Verbindung der Formel III mit einem Azidierungsmittel zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt,



(IV),

10

c) danach die Verbindung der Formel IV mit einem Amin der Formel  $R_5-NH_2$  zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



(V),

15

und

d) zur Herstellung der Verbindung der Formel I die Azidgruppe der Verbindung der Formel V zur Aminogruppe reduziert, und dann die Verbindungen der Formel I isoliert, gegebenenfalls unter Zugabe einer salzbildenden Säure.

$R_1$  und  $R_2$  können als Alkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthalten. Beispiele sind Methyl,

Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Pentyl und Hexyl.

- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können als Halogenalkyl linear oder verzweigt sein  
5 und bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 oder 2 C-Atome  
enthalten. Beispiele sind Fluormethyl, Difluormethyl,  
Trifluormethyl, Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl,  
2-Chlorethyl und 2,2,2-Trifluorethyl.
- 10 R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können als Alkoxy linear oder verzweigt sein und  
bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthalten. Beispiele sind Methoxy,  
Ethoxy, n- und i-Propyloxy, n-, i- und t-Butyloxy, Pentyloxy  
und Hexyloxy.
- 15 R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können als Alkoxyalkyl linear oder verzweigt sein.  
Die Alkoxygruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 und besonders 1  
oder 2 C-Atome, und die Alkylgruppe enthält bevorzugt 1 bis  
4 C-Atome. Beispiele sind Methoxymethyl, 1-Methoxyeth-2-yl,  
1-Methoxyprop-3-yl, 1-Methoxybut-4-yl, Methoxypentyl,  
20 Methoxyhexyl, Ethoxymethyl, 1-Ethoxyeth-2-yl, 1-Ethoxyprop-  
3-yl, 1-Ethoxybut-4-yl, Ethoxypentyl, Ethoxyhexyl, Propyl-  
oxymethyl, Butyloxymethyl, 1-Propyloxyeth-2-yl und 1-  
Butyloxyeth-2-yl.
- 25 R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyloxy linear oder  
verzweigt sein. Die Alkoxygruppe enthält bevorzugt 1 bis 4  
und besonders 1 oder 2 C-Atome, und die Alkyloxygruppe ent-  
hält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome. Beispiele sind Methoxy-  
methyloxy, 1-Methoxyeth-2-yloxy, 1-Methoxyprop-3-yloxy, 1-  
30 Methoxybut-4-yloxy, Methoxypentyloxy, Methoxyhexyloxy,  
Ethoxymethyloxy, 1-Ethoxyeth-2-yloxy, 1-Ethoxyprop-3-yloxy,  
1-Ethoxybut-4-yloxy, Ethoxypentyloxy, Ethoxyhexyloxy,  
Propyloxymethyloxy, Butyloxymethyloxy, 1-Propyloxyeth-2-  
yloxy und 1-Butyloxyeth-2-yloxy.

In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet  $R_1$  Methoxy- oder Ethoxy- $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy, und  $R_2$  stellt bevorzugt Methoxy oder Ethoxy dar. Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$  1-Methoxyprop-3-yloxy und  $R_2$  Methoxy  
5 bedeuten.

$R_3$  und  $R_4$  können als Alkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthalten. Beispiele sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Pentyl und  
10 Hexyl. In einer bevorzugten Ausführungsform stellen in den Verbindungen der Formel I  $R_3$  und  $R_4$  je Isopropyl dar.

$R_5$  kann als Alkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 1, bis 4 C-Atome enthalten. Beispiele für Alkyl sind zuvor  
15 angegeben worden. Bevorzugt sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl.

$R_5$  kann als  $C_1$ - $C_6$ -Hydroxyalkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 2 bis 6 C-Atome enthalten. Einige Beispiele sind  
20 2-Hydroxyethyl-1-yl, 2-Hydroxyprop-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-, 3- oder 4-Hydroxybut-1-yl, Hydroxypentyl und Hydroxyhexyl.

$R_5$  kann als  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl linear oder verzweigt  
25 sein. Die Alkoxygruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind 2-Methoxyethyl-1-yl, 2-Methoxyprop-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 2-, 3- oder 4-Methoxybut-1-yl, 2-Ethoxyethyl-1-yl, 2-Ethoxyprop-1-yl, 3-Ethoxyprop-1-yl, und 2-, 3- oder 4-  
30 Ethoxybut-1-yl.

$R_5$  kann als  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkanoylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige  
35 Beispiele sind Formyloxymethyl, Formyloxyethyl, Acetyloxyethyl, Propionyloxyethyl und Butyroyloxyethyl.

R<sub>5</sub> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aminoalkyl linear oder verzweigt sein und bevorzugt 2 bis 4 C-Atome enthalten. Einige Beispiele sind 2- Aminoethyl, 2- oder 3-Aminoprop-1-yl und 2-, 3- oder 4-Aminobut-1-yl.

5

R<sub>5</sub> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkylamino-gruppe enthält bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen und die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind 2-  
10 Methylaminoeth-1-yl, 2-Dimethylaminoeth-1-yl, sind 2-Ethylaminoeth-1-yl, 2-Ethylaminoeth-1-yl, 3-Methylaminoprop-1-yl, 3-Dimethylaminoprop-1-yl, 4-Methylaminobut-1-yl und 4-Dimethylaminobut-1-yl.

15 R<sub>5</sub> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein. Die Alkanoylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und die Alkylgruppe bevorzugt 1 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind 2-Formamidoeth-1-yl, 2-Acetamidoeth-1-yl, 3-Propionylamidoeth-1-yl und 4-Butyroylamidoeth-1-yl.

20

R<sub>5</sub> kann als HO(O)C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein, und die Alkylgruppe enthält bevorzugt 2 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind Carboxymethyl, Carboxyethyl, Carboxypropyl und Carboxybutyl.

25

R<sub>5</sub> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl<sup>Y</sup>O-(O)C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein, und die Alkylgruppen enthalten bevorzugt unabhängig voneinander 1 bis 4 C-Atome. Einige Beispiele sind Methoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonyleth-1-yl, 3-Methoxy-  
30 carbonylprop-1-yl, 4-Methoxycarbonylbut-1-yl, Ethoxy-carbonylmethyl, 2-Ethoxycarbonyleth-1-yl, 3-Ethoxycarbonylprop-1-yl, 4-Ethoxycarbonylbut-1-yl.

R<sub>5</sub> kann als H<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein,  
35 und die Alkylgruppe enthält bevorzugt 2 bis 6 C-Atome. Einige Beispiele sind Carbamidomethyl, 2-Carbamidoeth-1-yl,

2-Carbamido-2,2-dimethyleth-1-yl, 2- oder 3-Carbamidoprop-1-yl, 2-, 3- oder 4-Carbamidobut-1-yl, 3-Carbamido-2-methylprop-1-yl, 3-Carbamido-1,2\_-dimethylprop-1-yl, 3-Carbamido-3-methylprop-1-yl, 3-Carbamido-2,2-dimethylprop-1-yl, 2-, 3-  
5 , 4-oder 5-Carbamidopent-1-yl, 4-Carbamido-3,3- oder -2,2-dimethylbut-1-yl.

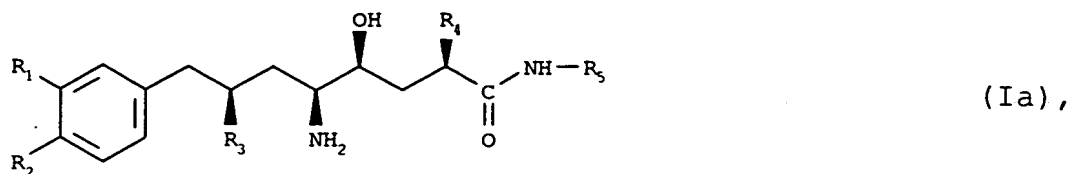
R<sub>5</sub> kann als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-HN-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl linear oder verzweigt sein, und die  
10 NH-Alkylgruppe enthält bevorzugt 1 bis 4 C-Atome, sowie die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 6 C-Atome. Beispiele sind die zuvor genannten Carbamidoalkylgruppen, deren N-Atom mit einem oder zwei Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl substituiert ist.

15 Eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen der Formel I ist jene, worin R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy bedeutet, R<sub>2</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy darstellt, R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist, R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet und R<sub>5</sub> für gegebenenfalls N-mono-  
20 oder N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes H<sub>2</sub>NC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht.

Eine bevorzugtere Untergruppe von Verbindungen der Formel I ist jene, worin R<sub>1</sub> Methoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy bedeutet, R<sub>2</sub> Methoxy  
25 oder Ethoxy darstellt, R<sub>3</sub> C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist, R<sub>4</sub> C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet und R<sub>5</sub> für H<sub>2</sub>NC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht.

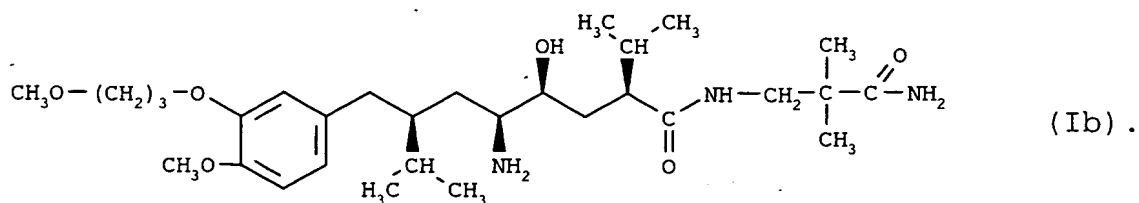
Eine ganz besonders bevorzugte Verbindung der Formel I ist jene, worin R<sub>1</sub> 3-Methoxy-prop-3-yloxy bedeutet, R<sub>2</sub> Methoxy  
30 darstellt, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für 1-Methyleth-1-yl stehen, und R<sub>5</sub> H<sub>2</sub>NC(O)-[C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-CH<sub>2</sub>- darstellt.

Die Verbindungen der Formel I weisen 4 stereogene C-Atome auf. Erfindungsgemäss werden alle möglichen Diastereomere  
35 und beliebige Mischungen umfasst. Bevorzugt sind die 2(S),4(S),5(S),7(S)-Diastereomeren der Formel Ia



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die zuvor angegebenen Bedeutungen  
5 haben, einschliesslich der Bevorzugungen.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verbindung der Formel Ib



10

Die gewünschten Diastereomere können durch chromatographische Methoden oder fraktionierte Kristallisation aus den Gemischen isoliert oder mittels asymmetrischer Synthese erhalten werden.

15

$R_6$  und  $R_7$  in Formel II können als Alkyl verzweigt und bevorzugt linear sein und bedeuten bevorzugt  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, zum Beispiel Methyl oder Ethyl.  $R_7$  kann als Alkoxy bevorzugt linear sein und ist bevorzugt  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, zum Beispiel  
20 Methoxy oder Ethoxy.  $R_6$  und  $R_7$  zusammen sind bevorzugt Tetramethylen,  $-CH_2CH_2-O-C(O)-$  oder  $-CH(CH_2C_6H_5)CH_2-O-C(O)-$ .

Die einzelnen Verfahrensstufen können in Gegenwart von Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel  
25 sind Wasser und organische Lösungsmittel, besonders polare organische Lösungsmittel, die auch als Gemische von wenigstens zwei Lösungsmitteln verwendet werden können. Beispiele für Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe (Petrol-ether, Pentan, Hexan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol,

Toluol, Xylol), Halogenkohlenwasserstoff (Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorethan, Chlorbenzol); Ether (Diethylether, Dibutylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenglykoldimethyl- oder diethylether); Carbonsäureester und  
5 Lactone (Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Propionsäuremethylester, Valerolacton); N,N-substituierte Carbonsäureamide und Lactame (Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon); Ketone (Aceton, Methylisobutylketon, Cyclohexanon); Sulfoxide und Sulfone (Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetramethylensulfon); Alkohole  
10 (Methanol, Ethanol, n- oder i-Propanol, n-, i- oder t-Butanol, Pentanol, Hexanol, Cyclohexanol, Cyclohexandiol, Hydroxymethyl- oder Dihydroxymethylcyclohexan, Benzylalkohol, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Propandiol, Butandiol, Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether, und  
15 Diethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether; Nitrile (Acetonitril, Propionitril); tertiäre Amine (Trimethyl-, Triethyl-, Tripropyl- und Tributylamin, Pyridin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylpiperazin, N-Methylmorpholin) und  
20 organische Säuren (Essigsäure, Ameisensäure).

#### Verfahrensstufe a)

Geeignete Chlorierungs-, Bromierungs und Iodierungsmittel sind elementares Brom und Iod, insbesondere N-Chlor-, N-Brom- und N-Iodcarbonsäureamide und -dicarbonsäureimide. Be-  
25 vorzuzug sind N-Chlor-, N-Brom- und N-Iodphthalimid und besonders Chlor-, N-Brom- und N-Iodsuccinimid, sowie Tertiärbuthylhypochlorit und N-halogenierte Sulfonamide und -imide, zum Beispiel Chloramin T. Die Reaktion wird vorteilhaft in  
30 organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel von etwa -70 °C bis Raumtemperatur und vorzugsweise -30 °C bis 10 °C betragen. Carbonsäureamide werden vorteilhaft in Gegenwart von anorganischen oder organischen Säuren, wenigstens äquimolaren Mengen Wasser lakto-  
35 nisiert und wassermischbaren Lösungsmitteln, zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Dioxan umgesetzt. Geeignete Säuren sind

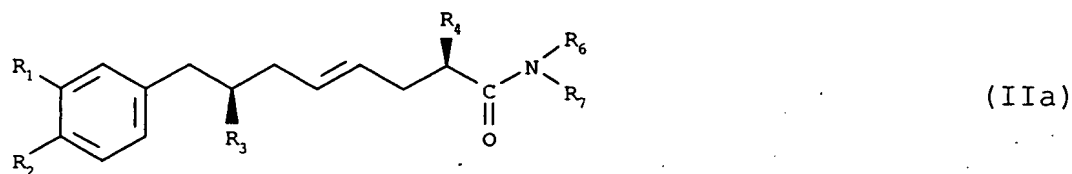


zum Beispiel Ameisensäure, Essigsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Trifluormethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , Halogenwasserstoffsäuren, saure Ionenaustauschharze, auf festen Trägern immobilisierte Säuren.

5 Wasser wird im allgemeinen in wenigstens äquimolaren Mengen eingesetzt.

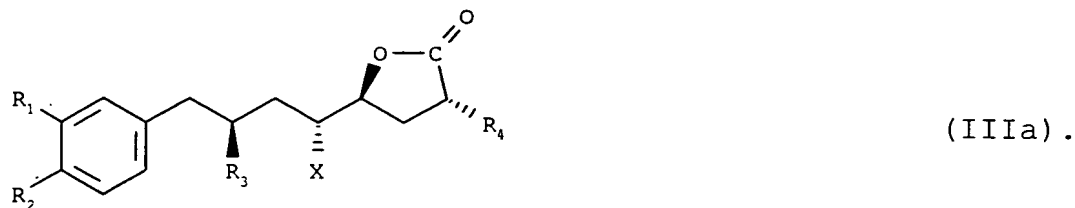
Wenn man in dieser Verfahrensstufe Verbindungen der Formel IIa

10



einsetzt, erhält man Verbindungen der Formel IIIa

15



#### Verfahrensstufe b)

Geeignete Azidierungsmittel sind zum Beispiel Metallazide, besonders Erdalkalimetallazide und Alkalimetallazide, sowie

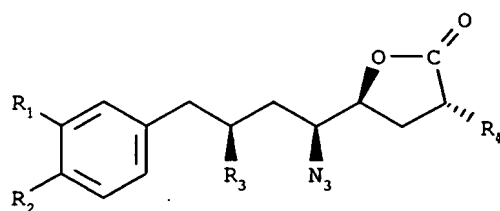
20 Silylazide. Besonders bevorzugte Azidierungsmittel sind Lithiumazid, Natriumazid und Kaliumazid. Die Reaktion kann in organischen Lösungsmitteln, vorteilhaft in wassermischbaren Lösungsmitteln in Abmischung mit Wasser durchgeführt werden, wie zum Beispiel Alkoholen oder Ethern (Methanol,

25 Ethanol, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Diethylenglykolmonomethyl- oder -ethylether, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan). Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel etwa 20 °C bis 150 °C und vorzugsweise 50 °C bis 120 °C betragen. Es

kann zweckmässig sein, Phasentransferkatalysatoren mit zu verwenden. Herstellung und synthetische Verwendung von Aziden sind zum Beispiel von E. F. V. Scriven in Chemical Reviews, Vol. 88 (1988), Seiten 298 bis 317 beschrieben.

5

Wenn man Verbindungen der Formel IIIa einsetzt, erhält man Verbindungen der Formel IVa



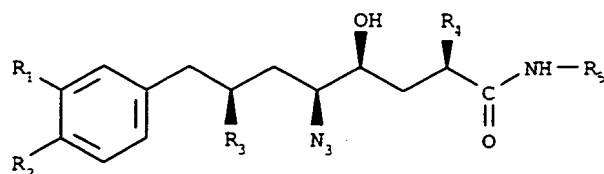
(IVa).

10

#### Verfahrensstufe c)

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV oder IVa mit einer Verbindung  $R_5NH_2$  unter Oeffnung des Lactonringes wird zweckmässig in Gegenwart von Alkoholen oder Aminen durchgeführt, die aktivierte Carbonsäureester oder Carbonsäureamide zu bilden vermögen. Solche Verbindungen sind allgemein bekannt. Es kann sich um 2-Hydroxypyridin, N-Hydroxycarbonsäureamide und -imide, sowie Carbonsäureimide (N-Hydroxysuccinimid) handeln. Als Lösungsmittel verwendet man organische Lösungsmittel, vorteilhaft tertiäre Amine, zum Beispiel Trimethyl- oder Triethylamin. Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel etwa 40 °C bis 150 °C und vorzugsweise 50 °C bis 120 °C betragen.

25 Wenn man Verbindungen der Formel IVa einsetzt, erhält man bei der Umsetzung Verbindungen der Formel Va



(Va).

Verfahrensstufe d)

Die Reduktion der Azidgruppe zur Aminogruppe in den Verbindungen der Formeln V oder Va erfolgt in an sich bekannter Weise (siehe Chemical Reviews, Vol. 88 (1988), Seiten 298 bis 317 ) zum Beispiel unter Verwendung von Metallhydriden oder zweckmässiger katalytisch mit Wasserstoff in Gegenwart von homogenen (Wilkinson-Katalysator) oder heterogenen Katalysatoren, zum Beispiel Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Platin oder Palladium gegebenenfalls auf Trägermaterialien wie Kohlenstoff. Die Hydrierung kann auch gegebenenfalls katalytisch unter Transferbedingungen, zum Beispiel mit Ammoniumformiat als Wasserstoffdonor durchgeführt werden. Als Lösungsmittel verwendet man vorteilhaft organische Lösungsmittel. Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel etwa von 0 °C bis 200 °C und vorzugsweise 10 °C bis 100 °C betragen. Die Hydrierung kann bei Normaldruck oder erhöhtem Druck bis zum Beispiel 100 bar, bevorzugt bis zu 50 bar durchgeführt werden.

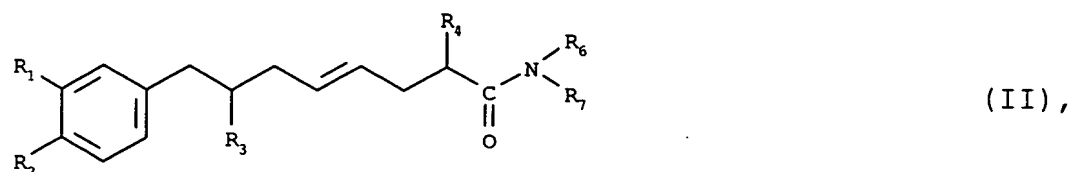
20 Wenn man Verbindungen der Formel Va einsetzt, erhält man Verbindungen der Formel Ia.

Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise durch Behandlung mit mono- oder mehrbasischen, anorganischen oder organischen Säuren in Additionssalze übergeführt werden. Bevorzugt sind Hemifumarate.

Die Halolaktonisierung der Verfahrensstufe a), die Azidierung der Verfahrensstufe b) und die Azidreduktion der Verfahrensstufe d) sind von P. Herold im Journal of Organic Chemistry, Vol. 54 (1989), Seiten 1178-1185 beschrieben.

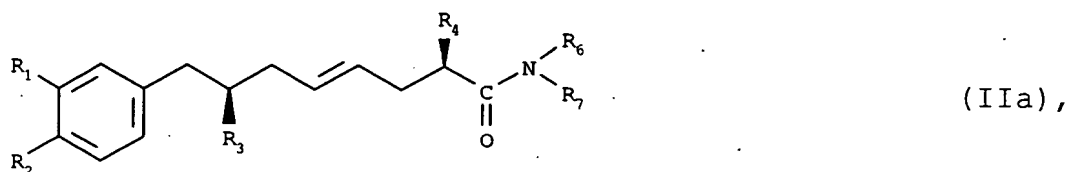
Die Zwischenprodukte der Formeln II, IIa, III und IIIa sind neu und stellen weitere Gegenstände der Erfindung dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel II



5

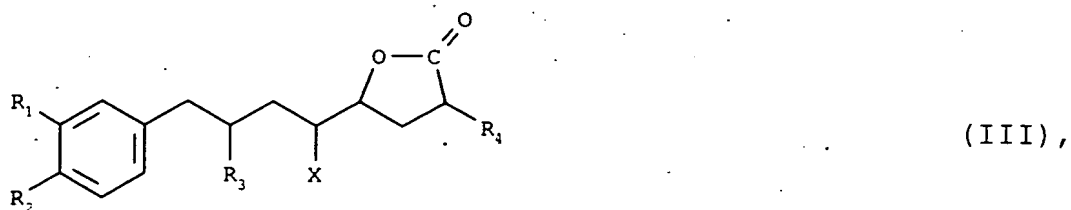
und insbesondere der Formel IIa



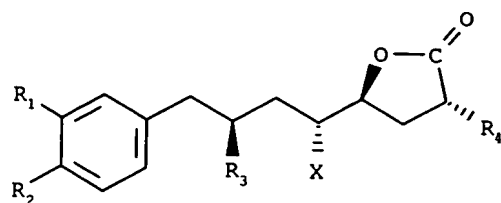
10 worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen. Besonders bevorzugt bedeutet  $R_1$  1-Methoxy-prop-3-yloxy, steht  $R_2$  für Methoxy, stellen  $R_3$  und  $R_4$  Isopropyl dar und bedeutet  $R_6$  Methyl oder Ethyl, steht  $R_7$  für Methyl, Ethyl oder Methoxy,  
 15 oder bedeuten  $R_6$  und  $R_7$  zusammen Tetrametylen, Pentamethylen oder  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ .

Ein anderer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel III

20

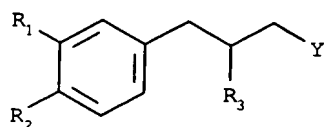


und bevorzugt Verbindungen der Formel IIIa



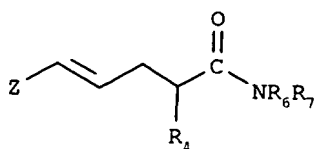
(IIIa),

- 5 worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $X$  die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen. Besonders bevorzugt bedeutet  $R_1$  1-Methoxy-prop-3-yloxy, steht  $R_2$  für Methoxy, stellen  $R_3$  und  $R_4$  Isopropyl dar und bedeutet  $X$  Cl, Br oder I.
- 10 Die Verbindungen der Formel II sind erhältlich, indem man eine Verbindung der Formel VI



(VI),

- 15 als Racemat oder Enantiomere, mit einer Verbindung der Formel VII, als Racemat oder Enantiomere,



(VII),

- 20 worin  $R_1$  bis  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen,  $Y$  Cl, Br oder I und  $Z$  Cl, Br oder I bedeuten, in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalimetalls umgesetzt.  $Y$  und  $Z$  bedeuten bevorzugt Br und besonders Cl.

Die Kopplung von Grignardreagentien mit Alkenylhalogeniden in einem Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Dioxan als Lösungsmittel in Gegenwart von katalytischen Mengen eines löslichen Metallkomplexes, zum Beispiel Eisenkomplexes wie  
5 Eisenacetylacetonat, und in Gegenwart von mehr als äquimolaren Mengen eines die Metallkomplexe stabilisierenden Lösungsmittels, zum Beispiel N-Methylpyrrolidon, wird von G. Cahiez et al. in Synthesis (1998), Seiten 1199-1200 beschrieben. Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel -50  
10 bis 80 °C, bevorzugt -20 bis 50 °C betragen. Katalytische Mengen kann zum Beispiel 0,1 bis 20 Gew.-% bedeuten, bezogen auf eine Verbindung der Formel VII. Zweckmässig wird die Umsetzung so geführt, dass man zunächst eine Verbindung der Formel VI in eine Grignardverbindung (zum Beispiel mit  
15 Magnesium) umwandelt und dann eine Lösung der Verbindung der Formel VII, Metallkomplex und N-Methylpyrrolidon zugibt, oder umgekehrt.

Es wurde überraschend gefunden, dass es vorteilhaft ist,  
20 wenn man nur katalytische Mengen eines die Metallkomplexe stabilisierenden Lösungsmittels, zum Beispiel N-Methylpyrrolidon verwendet. Katalytische Mengen kann zum Beispiel 1 bis 10 Mol-%, bevorzugt 1 bis 5 Mol-%, bezogen auf die Verbindungen der Formeln VI oder VII.

25

Verbindungen der Formel VI in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren sind bekannt oder nach analogen Verfahren herstellbar. Man kann zum Beispiel  $R_1R_2$ -Phenylaldehyd mit  $R_3$ -Diethoxyphosphorylessigsäureester zu 2- $R_3$ -3-( $R_1R_2$ -Phenyl)-acrylsäure-  
30 estern umsetzen, diese zu entsprechenden Propionsäureestern hydrieren, dann die Estergruppe verseifen und die Carbonsäure zum Alkohol reduzieren, und schliesslich die Hydroxylgruppe mit Halogen substituieren. Enantiomere sind über eine Racematspaltung der Carbonsäuren mit zum Beispiel Chinin,  
35 oder über eine enzymatische Racematspaltung der entsprechenden Carbonsäureester erhältlich. Einzelheiten sind in den

Beispielen beschrieben. Eine mögliche asymmetrische Synthese von Verbindungen der Formel VI ist in der EP-A-0 678 503 beschrieben.

- 5 Die Verbindungen der Formel VII in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren sind neu und ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Ihre Herstellung kann durch Umsetzung von metalliertem Isovaleriansäureestern (zum Beispiel Lithium-Isovaleriansäureestern) mit 1,3-Tanshalogenpropen, anschliessender
- 10 Halogenierung der gebildeten Carbonsäure zum Säurehalogenid und Umsetzung mit einem sekundären Amin erfolgen. Die Koppelung von Isovaleriansäure mit Tans-1,3-halogenpropen kann nach der von D. A. Evans in Asymmetric Synthesis, Vol. 3, 1984 (Academic Press Inc.), Seiten 2-110 beschriebenen
- 15 asymmetrisch durchgeführt werden. Weitere Einzelheiten sind in den Beispielen beschrieben. Enantiomere sind über eine Racematspaltung der Carbonsäuren mit zum Beispiel Cinchonidin, oder über eine enzymatische Racematspaltung der entsprechenden Carbonsäureester erhältlich. Einzelheiten sind
- 20 in den Beispielen beschrieben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel VII in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren



und bevorzugt Verbindungen der Formel VIIa



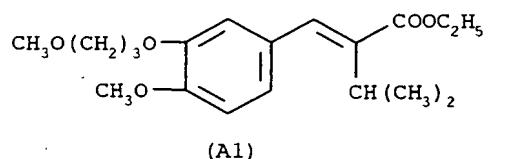
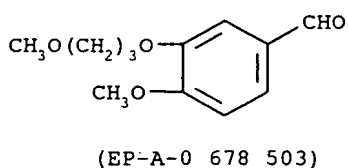
worin  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen, und Z für Cl, Br oder I und bevorzugt für Cl steht.

- 5 Mit der Wahl der Zwischenprodukte der Formel II können die an sich komplexen Verbindungen der Formel I in konvergenter und einfacher Weise hergestellt werden, was speziell auch für eine enantio- beziehungsweise diastereoselektive Synthese gilt. Die Gesamtausbeute über die Verfahrensstufen a) 10 bis d) kann bis zu 25% und sogar 30% und mehr betragen, was eine industrielle Anwendung ermöglicht.

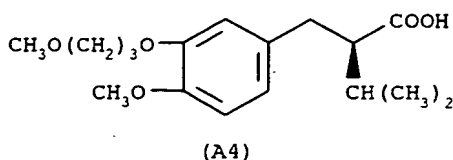
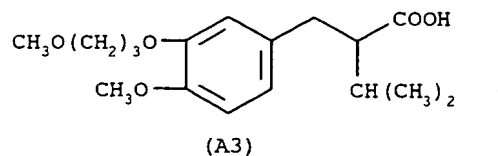
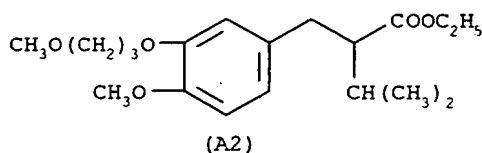
Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

15

A) Herstellung von Verbindungen der Formel VI



20



25



Beispiel A1:

Zu einer Mischung von 18,8 g Kalium-tert.-butylat und 360 ml Tetrahydrofuran wird während 20 Minuten bei Raumtemperatur eine Lösung von 44,5 g 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-  
5 buttersäure-ethylester in 60 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten wird eine Lösung von 25,0 g 4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzaldehyd (EP 0 678 503) in 100 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 14 Stunden wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer (Rotavapor) einge-  
10engt und der Rückstand zwischen Diethylether (3 x), Wasser (1x) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie  
15 (SiO<sub>2</sub> 60F / Essigsäureethylester (Essigester) / Hexan 2:3) die Titelverbindung A1 als leicht gelbliches Oel erhalten (28,4 g, 75 %): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,15 - 1,42 (m, 9H), 2,12 (m, 2H), 2,70 - 3,30 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,85 - 4,35 (m, 7H), 6,40 - 7,50 (m, 4H) ppm.

20

Beispiel A2:

26 g A1 werden in Gegenwart von 13 g RaNi in 500 ml Ethanol für 6 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und am Rotavapor  
25eingeeengt. Aus dem Rückstand wird mittels Flaschromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F/Essigester/Hexan 1:1) die Titelverbindung A2 als farbloses Oel erhalten (24,7 g, 94 %): <sup>1</sup>H-NMR (400Hz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,00 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,38 (s, 3H),  
30 3,60 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,68 - 6,80 (m, 3H) ppm.

Beispiel A3:

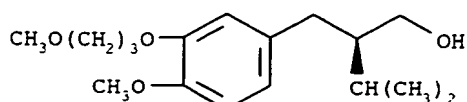
Eine Mischung aus 27 g A2, 60 ml Ethanol und 60 ml 2N  
35 Natronlauge wird während 24 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Diethylether (2 x 200 ml) gewaschen. Die wässrige Phase

wird mit 2N Salzsäure angesäuert und mit Essigester (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F / Dichlormethan / Methanol 20:1) die Titelverbindung A3 als leicht gelbliches Oel erhalten (23,1 g, 93 %): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,90 - 1,00 (m, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 6,60 - 6,90 (m, 3H), 11,95 (s, 1H) ppm.

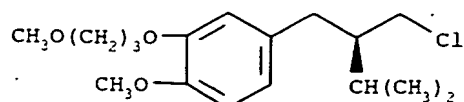
Beispiel A4: Racematspaltung von Verbindung A3

5,0 g A3 werden in 15 ml Isopropanol und 210 ml Diisopropylether gelöst. Nach Zugabe von 2,61 g Chinin und 1,235 ml Triethylamin wird das Gemisch unter Rühren im Oelbad auf 50 °C erwärmt. Das Oelbad wird sodann entfernt und die klare Lösung mit 220 mg fein pulverisiertem Salz von A4 mit Chinin angeimpft. Man rührt während 2 Stunden bei Raumtemperatur und anschliessend noch 2 Stunden unter Eiskühlung. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit 2 mal 50 ml eiskaltem Diisopropylether gewaschen und anschliessend im Vakuum bei 50 °C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 4,22 g des angereicherten Salzes von A4 mit Chinin; Smp. 123 °C. Das so erhaltene Salz wird zwischen 250 ml Diethylether und 50 ml 1N HCl verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 2,22 g (44,4%) der angereicherten Verbindung A4.

30



(EP-A-0 678 503)



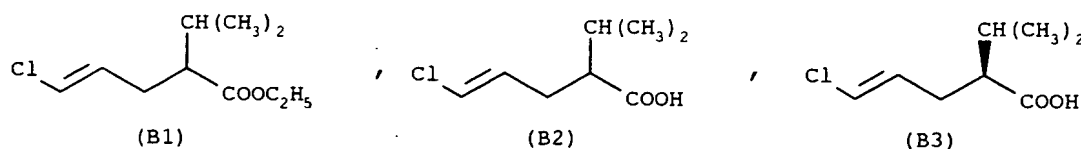
(A5)

Beispiel A5:

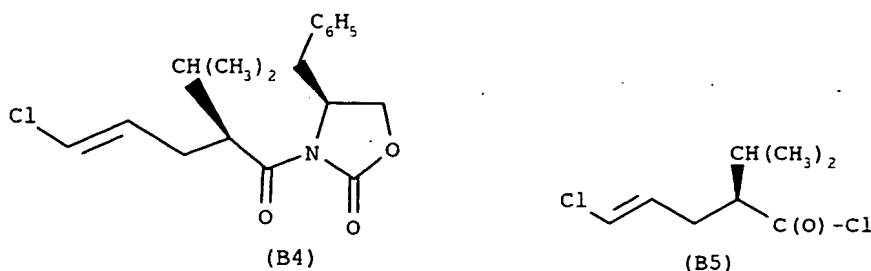
Eine gerührte Lösung von 174 g 2R-[4-Methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-benzyl]-3-methyl-butan-1-ol [EP 0678 503] und 1,3 l Tetrachlorkohlenstoff wird auf 10° C gekühlt. Es werden 393 ml Trioctylphosphin zugetropft und die Reaktionslösung anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird vollständig eingedampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid (3x) und Wasser (1x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F / Essigester - Hexan 1:9) gereinigt und nach Kristallisation (Hexan bei -50° C) die Titelverbindung A5 als weisser Feststoff erhalten (152,3 g, 82 %): Schmelzpunkt 51-52 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,0 (m, 6H), 1,71 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,65 - 6,85 (m, 3H) ppm.

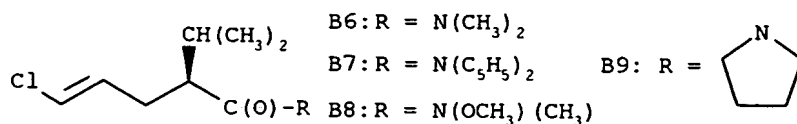
20

B) Herstellung von Verbindungen der Formel VII



25





### Beispiel B1:

5 Eine gerührte Lösung von 24,9 ml Diisopropylamin und 240 ml Tetrahydrofuran wird auf minus 15 °C gekühlt und während 10 Minuten mit 100 ml 1,6 M n-Butyllithiumlösung (in Hexan) versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten bei -15 °C nachgerührt und anschliessend wird während 30 Minuten eine Lösung von  
 10 24,1 ml Isovaleriansäureethylester in 80 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Mischung wird weitere 5 Minuten bei -15° C gerührt und dann nacheinander mit 19,5 g trans-1,3-Dichlorpropen und 2,4 g Natriumiodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und an-  
 15 schliessend mit 500 ml 10%-iger wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Mischung wird mit Diethylether extrahiert (3x) und die organischen Phasen nacheinander mit Wasser (1x), 0,1 M Natriumthiosulfatlösung (1x) und Sole (1x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden  
 20 mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Destillation die Titelverbindung B1 als farbloses Oel erhalten (24,8 g, 76 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,95 (m, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,20 - 2,40 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 5,80 - 6,10 (m, 2H) ppm.

25

### Beispiel B2:

Eine Lösung von 150,2 g B1, 500 ml Ethanol und 500 ml 2N Natronlauge wird während 18 Stunden am Rückfluss gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Ethanol abgedampft, die  
 30 wässrige Lösung mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Diethylether (3x) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F / Dichlor-

methan / Methanol 20:1) die Titelverbindung B2 als leicht oranges Oel erhalten (83,7 g, 65 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,03 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 2,20 - 2,45 (m, 3H), 5,80 - 6,10 (m, 2H) ppm.

5

Beispiel B3a: Racematspaltung von Verbindung B2

5,0 g B2, 5,0 g Cinchonidin und 1,98 ml Triethylamin werden in 150 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und während 15 Minuten unter Rückfluss gerührt. Das Oelbad wird entfernt und die  
10 klare Lösung mit einem Salz von B3 mit Cinchonidin angimpft. Man rührt während 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschliessend noch 1 Stunde unter Eiskühlung. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit 2 mal 25 ml eiskaltem Aceton gewaschen und anschliessend im Vakuum bei 50 °C bis zur Gewichtskon-  
15 stanz getrocknet. Man erhält 6,16 g (46,3%) des angereicherten Salzes von B3 mit Cinchonidin; Schmelzpunkt 149 °C. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton erhält man 4,20 g (31,6%) des angereicherten Salzes von B3 mit Cinchonidin, Schmelzpunkt 155 °C. Das so erhaltene Salz wird zwischen 250  
20 ml Diethylether und 50 ml 1N HCl verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,58 g (31,6%) der angereicherten Verbindung B3 als farbloses Oel.

25

Beispiel B3b: Asymmetrische Synthese von B3

Zu einer bei 0° C gerührten Lösung von 155 g B4, 1,3 l Tetrahydrofuran und 0,44 l Wasser werden während 15 Minuten 315 ml 30%-ige Wasserstoffperoxidlösung zugetropft. Das Re-  
30 aktionsgemisch wird mit 22,1 g Lithiumhydroxid versetzt, anschliessend das Kühlbad entfernt und dann 5 Stunden bei 0 - 20° C nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird wiederum auf 0° C gekühlt und während 30 Minuten eine Lösung von 350 g Natriumsulfit in 1,4 l Wasser zugetropft. Durch Zugabe von  
35 Natriumhydrogencarbonat wird auf pH 9,8 gestellt. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und aus dem Filtrat das

Tetrahydrofuran abgedampft. Die erhaltene wässrige Lösung wird mit Methylenchlorid (3x 3 l) gewaschen. Die Wasserphase wird mit wässriger Salzsäure auf pH 3,0 gestellt und dann mit Methylenchlorid (3x 2l) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Destillation die Titelverbindung B3 als farbloses Öl erhalten. (142 g, 87 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,02 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 2,25 - 2,45 (m, 2H), 5,85 - 6,10 (m, 2H) ppm.

10

#### Beispiel B4:

Eine Lösung von 290 g 4S-Benzyl-3-(3-methyl-butyryl)-oxazolidin-2-one in 0,58 l Tetrahydrofuran wird auf -78 °C gekühlt und während 65 Minuten 1,14 l 1 M Lithiumhexamethyldisilazid (in Tetrahydrofuran) zugetropft. Das Gemisch wird noch 1 Stunde bei -78 °C nachgerührt und anschliessend mit der vorbereiteten Lösung von trans-1-Chloro-3-iod-propen in Tetrahydrofuran versetzt. Man lässt die Temperatur auf 0 °C steigen und rührt noch weitere 20 Stunden nach. Das Reaktionsgemisch wird mit 500 ml 10%-iger Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Diethylether extrahiert (2x 1 l). Die organischen Phasen werden mit Wasser (1x 1 l) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F / Essigester/Hexan 5:1) die Titelverbindung B4 als leicht oranges Öl erhalten (582 g, 78 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,85 (m, 6H), 2,02 (m, 1H), 2,3 - 2,55 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,80 - 6,10 (m, 2H), 7,15 - 7,40 (m, 5H) ppm.

30 Herstellung von trans- 1-Chlor-3-iod-propen: Eine Lösung von 184,7 g trans-1,3-Dichlorpropen in 0,58 l Tetrahydrofuran wird mit 266,1 g Natriumiodid versetzt und unter Lichtausschluss während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird klarfiltriert und das Filtrat roh eingesetzt.

Beispiel B5:

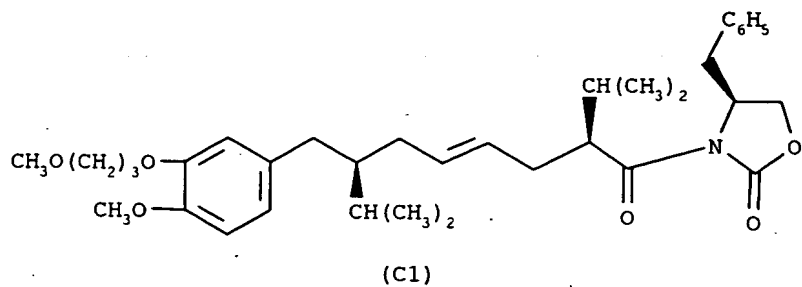
Eine Lösung von 4,54 g B3 in 25 ml Toluol wird bei Raumtemperatur mit 4,42 ml Oxalylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und  
5 anschliessend während 1 Minute mit 0,052 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zum Rückfluss erwärmt und 1 Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhält die  
Titelverbindung B5 als farbloses Oel: (4,43 g, 88 %). <sup>1</sup>H-NMR  
10 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,02 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 5,80 - 6,10 (m, 2H) ppm.

Beispiel B6:

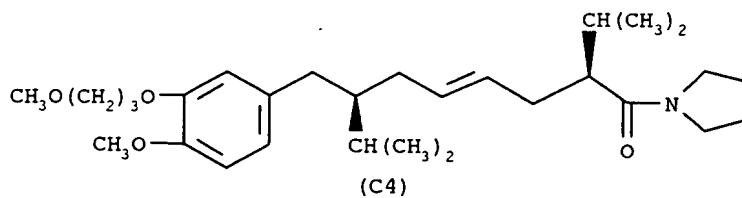
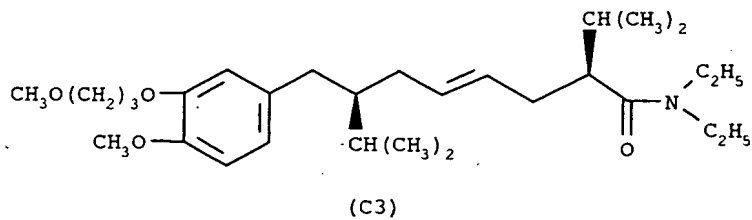
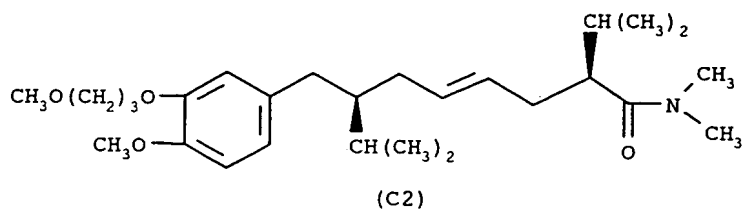
15 Eine Lösung von 1,53 g Dimethylamin, 3,66 ml Pyridin und 25 ml Dichlormethan wird auf 0 °C gekühlt und anschliessend 4,42 g B5 in 25 ml Dichlormethan bei 0 bis -10° C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 2 Stunden bei 0 °C weitergerührt und anschliessend am Rotavapor eingedampft.  
20 Der Rückstand wird zwischen Diethylether (2x) und 2N Salzsäure (3x), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1x) und gesättigter Kochsalzlösung verteilt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird destilliert und die  
25 Titelverbindung B6 als farbloses Oel erhalten: (4,13 g, 89 %).  $[\alpha]^{25}_D$  - 7,3 (c 1, Chloroform). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,90 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 2,35 - 2,50 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 5,80 - 6,10 (m, 2H) ppm.

30 Analog Beispiel B6 werden aus dem Säurechlorid B5 und den entsprechenden Aminen, die Derivate B7, B8 und B9 hergestellt.

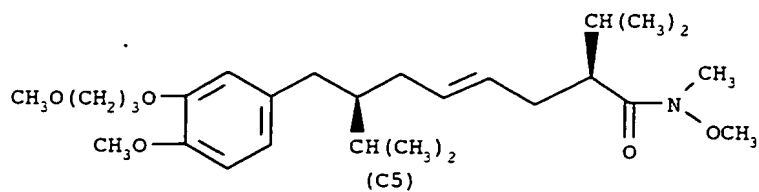
C) Herstellung von Verbindungen der Formel II



5



10





Beispiel C1:

Eine Mischung von 4,28 g Magnesium-Pulver und 50 ml Tetrahydrofuran wird auf 60 °C erwärmt und dann während 2 Minuten mit 0,30 ml 1,2-Dibromethan versetzt (sichtbare exotherme Reaktion). Eine Lösung aus 13,85 g A5, 1,6 ml 1,2-Dibromethan und 130 ml Tetrahydrofuran wird während 15 Minuten bei 60 - 64° C zugetropft. Das Gemisch wird noch 30 Minuten am Rückfluss gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon klar-  
10 filtriert und das Filtrat in einem zweiten Reaktionsgefäss auf -2 °C gekühlt. Eine Lösung von 13,43 g B4, 0.71 g Eisen (III)-acetylacetonat, 0,192 ml N-Methylpyrrolidon und 80 ml Tetrahydrofuran wird bei -2 bis 5 °C während 2 Minuten zuge-  
15 tropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 10 Minuten bei 0 °C nachgerührt und anschliessend mit 140 ml 2N Salzsäure versetzt. Man extrahiert mit Diethylether (2x) und wäscht die organischen Phasen nacheinander mit Wasser (1x) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet,  
20 filtriert und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F / Diethylether / Hexan 1:1) die Titelverbindung C1 als farbloses Oel erhalten (13,7 g, 59 %): TLC R<sub>f</sub> = 0,11 (Diethylether / Hexan 1:1); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,81 - 0,90 (m, 6H), 0,97 (d, 6H),  
25 1,52 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,84 - 1,91 (m, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,31 - 2,39 (m, 2), 2,41 - 2,59 (m, 3H), 3,29 (dd, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 4H), 4,67 (m, 1H),  
5,37 - 5,5. (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,70 (d,  
30 1H), 7,14 - 7,34 (m, 5H) ppm.

Beispiel C2:

Eine Mischung von 10,7 g Magnesium-Pulver und 120 ml Tetrahydrofuran wird auf 60 °C erwärmt und dann während 2  
35 Minuten mit 0,74 ml 1,2-Dibromethan versetzt (sichtbare exotherme Reaktion). Eine Lösung aus 34,6 g A5, 4,0 ml 1,2-

Dibromethan und 320 ml Tetrahydrofuran wird während 15 Minuten bei 62 - 64 °C zugetropft. Das Gemisch wird noch 30 Minuten am Rückfluss gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon klarfiltriert und die erhaltene Grignardlösung während 10 Minuten zu einer Lösung von 20,4 g B4, 0,240 ml N-Methylpyrrolidon, 0,88 g Eisen (III)-acetylacetonat in 200 ml Tetrahydrofuran, bei - 5 bis 0°C, getropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 15 Minuten bei 0° C nachgerührt und anschliessend bei 0 bis 10°C mit 320 ml 2N Salzsäure versetzt. Man extrahiert nun mit Diethylether (3x 500 ml) und wäscht die organischen Phasen nacheinander mit Wasser (1x 400 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1x 400 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F / Diethylether / Hexan 2:1) die Titelverbindung C2 als leicht gelbliches Oel erhalten (36,2 g, 81 %): TLC R<sub>t</sub> = 0,09 (Diethylether / Hexan 2:1); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,82 - 0,99 (m, 12H), 1,49 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,78 - 1,98 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,17 - 2,41 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 5,26 - 5,34 (m, 1H), 5,36 - 5,44 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,78 (d, 1H) ppm.

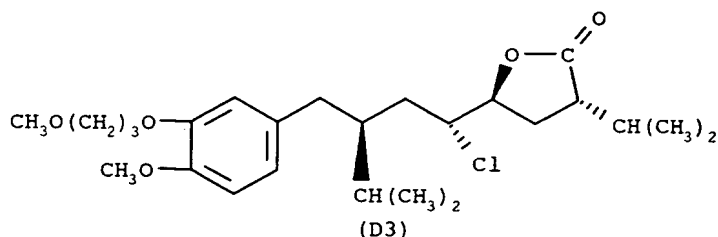
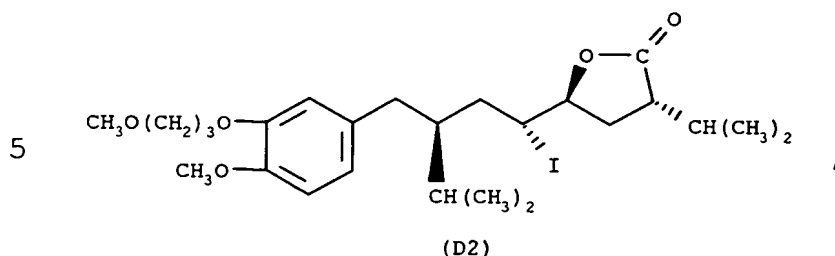
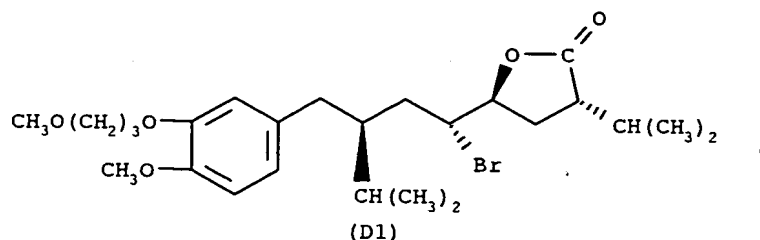
25

Analog Beispiel C2 werden durch Umsetzen von der Verbindung A5 mit den Verbindungen B7, B8 und B9 die Verbindungen C3, C4 und C5 hergestellt.

30

35

# D) Halolaktonisierung



## Beispiel D1:

- 10 Eine Lösung von 34,2 g C2 und 385 ml Tetrahydrofuran wird mit 3,85 ml Wasser versetzt und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Dann wird abwechselungsweise 10 mal 1,03 ml 42,5 %-ige o-Phosphorsäure und 10 mal 1,5 g N-Bromsuccinimid im Abstand von jeweils 3 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird
- 15 noch 90 Minuten bei 0° C nachgerührt und anschliessend während 10 Minuten in 600 ml auf 0 °C gekühlte Natriumhydrogensulfitlösung eingetragen. Die Mischung wird noch 15 Minuten bei 0 °C gerührt und anschliessend mit Diethylether (1x 1 l und 2x 0.5 l) extrahiert. Die organischen Phasen werden
- 20 nacheinander mit 1N Salzsäure (1x 0.6 l), Wasser (1x 0.6 l), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1x 0.6 l) und Sole (1x 0.6 l) gewaschen, mit Natriumsulfat getrock-

net und am Rotavapor eingeeengt. Aus dem Rückstand wird durch Kristallisation (Diisopropylether-Hexan 1:2 bei -25 °C) die Titelverbindung D1 als weisses Kristallinat erhalten (27,5 g, 72 %): Schmelzpunkt 48 - 49 °C; TLC  $R_f$  = 0,09 (Diethylether / Hexan 2:1);  $[\alpha]_D^{25} = 44,2$  (c 1, Chloroform);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,85 - 1,07 (m, 12H), 1,57 - 1,65 (m, 1H), 1,79 - 2,00 (m, 3H), 2,07 - 2,27 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H) ppm. D1 kann in analoger Weise auch aus C3, C4 und C5 hergestellt werden.

#### Beispiel D2:

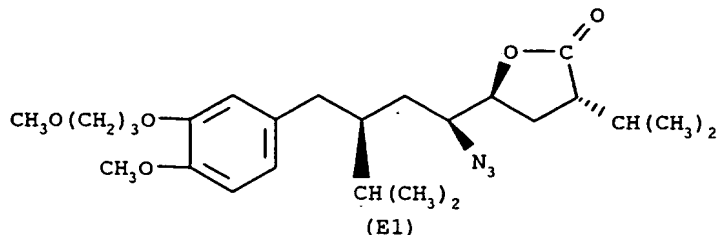
Eine Mischung von 1,72 g C1, 36 ml Dichlormethan und 12 ml Wasser wird mit 0,56 g N-Bromsuccinimid versetzt und während 24 Stunden bei 35 °C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 0,1 N Natriumthiosulfatlösung und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingeeengt. Aus dem Rückstand wird nach Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F / Diethylether / Hexan 1:1) und Kristallisation (Diisopropylether/Hexan 1:2 bei -25 °C) die Titelverbindung D1 als weisses Kristallinat erhalten (0,61 g, 41 %).

In ähnlicher Weise werden aus C2 die Derivate D2 und D3 erhalten:

D2:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,85 - 1,07 (m, 12H), 1,57 - 1,66 (m, 1H), 1,69 - 1,93 (m, 3H), 2,04 - 2,26 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,77 (dd, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,20 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80 (d, 1H) ppm.

D3:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,85 - 1,07 (m, 12H), 1,47 - 1,55 (m, 1H), 1,75 - 1,97 (m, 3H), 2,07 - 2,27 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,74 (dd, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H) ppm.

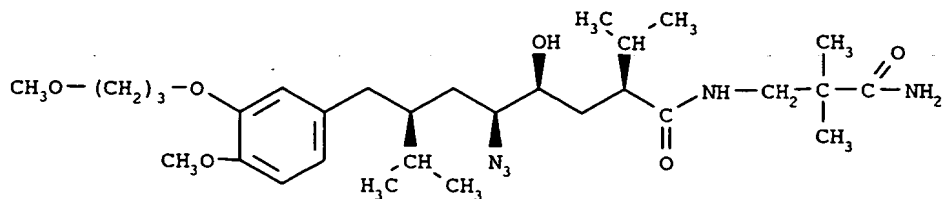
# E) Azidierung



## 5 Beispiel E1:

Eine Mischung von 63,1 g D1, 39,0 g Natriumazid und 450 ml Tripropylenglykol und 150 ml Wasser wird während 41 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit 30 ml Dimethylamino-1-propylamin versetzt und anschliessend während 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 750 ml Wasser gegossen und mit tert.-Butylmethylether (3x 750 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 750 ml 0.5 N HCl, 750 ml NaHCO<sub>3</sub> (5%-ig in Wasser), Wasser (3x 750 ml) und 750 ml Sole gewaschen. Die organischen Phasen werden mit 150 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60F / Essigester / Hexan 1:3) die Titelverbindung E1 als leicht farbloses Oel erhalten (32.1 g, 58 %): 0,89 - 0,98 (m, 9H), 1,03 (d, 3H), 1,33 - 1,41 (m, 1H), 1,65 - 1,85 (m, 3H), 1,91 - 2,01 (m, 1H), 2,02 - 2,20 (m, 4H), 2,42 - 2,49 (m, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 2,92 - 2,97 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 4,27 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H) ppm.

# F) Amidierung des Lactons



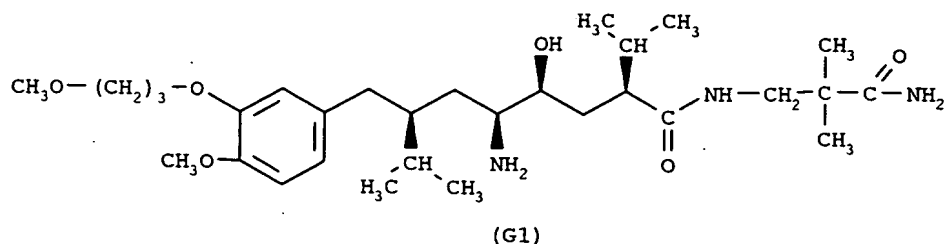
(F1)

## 5 Beispiel F1:

Eine Mischung von 59,1 g (HPLC-Gehalt: 93,8 %-ig) E1, 41,82 g 3-Amino-2,2-dimethyl-propionamide, 2,28 g 2-Hydroxypyridin in 59,1 ml Triethylamin wird während 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Dann werden 33 ml Triethylamin während 0,5 Stunden abdestilliert und der Rückstand weitere 8,5 Stunden bei 90 °C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird zwischen Essigester (3x 500 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1x 500 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1x 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100g Natriumsulfat getrocknet, 15 filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird getrocknet und die rohe Titelverbindung F1 als Oel erhalten (78,4g, quantitativ) (HPLC-Gehalt: 88,5 %-ig): TLC  $R_t$  = 0,13 (Essigester / Hexan 4:1); Chromatographierte Probe: TLC  $R_t$  = 0,13 (Essigester / Hexan 4:1);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,85 - 0,96 (m, 12H), 1,23 (s, 6H), 1,30 - 1,40 (m, 1H), 1,53 - 1,80 (m, 5H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 2,06 - 2,14 (m, 3H), 2,45 - 2,57 (m, 2H), 2,87 - 2,92 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,32 - 3,52 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,59 (t, 25 2H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 5,51 (bs, 1H), 6,01 (bs, 1H), 6,43 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H) ppm.

# G) Hydrierung der Azidgruppe

## Beispiel G1:

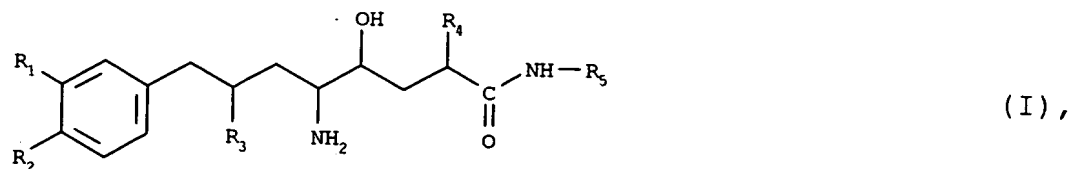


- 5 78,4 g (HPLC-Gehalt: 88,5 %-ig) F1 (roh) werden in Gegenwart von 3,92 g Pd/C 5% und 7,2 ml Ethanolamin in 700 ml tert.-Butylmethylether für 3 Stunden bei Raumtemperatur und 3,0 bar hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Katalysator mit 300 ml tert.-Butylmethylether gewaschen. Das
- 10 Filtrat wird nacheinander mit 400 ml 2N NaOH und 400 ml Sole gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit tert.-Butylmethylether (2 x 400 ml) nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 g Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit 7,31 g Fumarsäure ver-
- 15 setzt und in 200 ml Ethanol bei 35° C gelöst und klarfiltriert. Das Filtrat wird auf ein Totalgewicht von 104 g eingeeengt und bei 35° C in 1,7 l Acetonitril gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 10 mg der Titelverbindung (Hemifumarat) angeimpft und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die
- 20 Suspension wird auf 0° C gekühlt und nach 2 Stunden abgutscht. Der Rückstand wird mit Acetonitril (3 x 200 ml) gewaschen und anschliessend bei 35° C im Vakuum getrocknet. Man erhält die Titelverbindung (Hemifumarat) als weisse Kristalle (59,5 g, 81 % bezogen auf E1): <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-
- 25 d<sub>6</sub>); δ 0,7 - 0,9 (m, 12H), 1,04 (s, 6H), 1,27 (m, 3H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 8,4, 8,0 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,2 - 3,5 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,80 (bs, 1H), 6,83 (d, J = 8
- 30 Hz, 1H), 7,13 (bs, 1H), 7,49 (t, J = 6 Hz, 1H).

# Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

5



worin

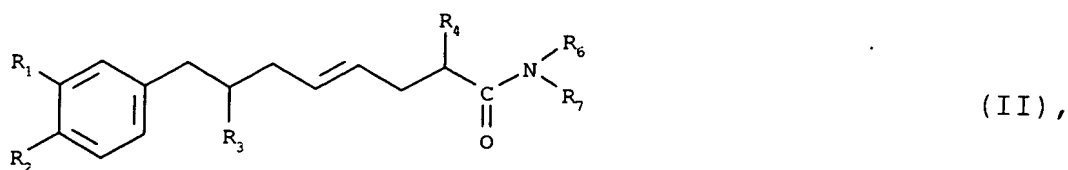
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy darstellen, R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet, R<sub>4</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht, und R<sub>5</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aminoalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkyl-

15

amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, HO(O)C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylo-(O)C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, H<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-HN-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl darstellt, **dadurch gekennzeichnet, dass man**

a) eine Verbindung der Formel II

20



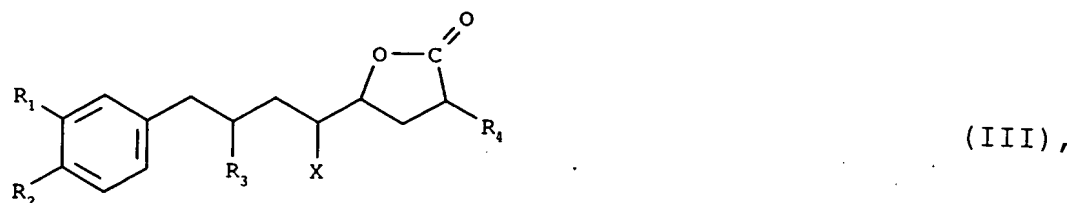
worin

R<sub>6</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl darstellt, R<sub>7</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy bedeutet, oder R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> zusammen gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-Pentylen oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-C(O)- sind, mit einem Halogenierungsmittel in Gegenwart von Wasser und

25



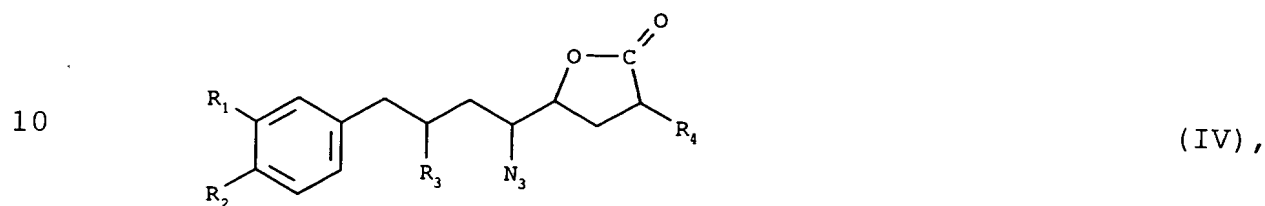
gegebenenfalls einer Säure zu einer Verbindung der Formel III umsetzt,



5

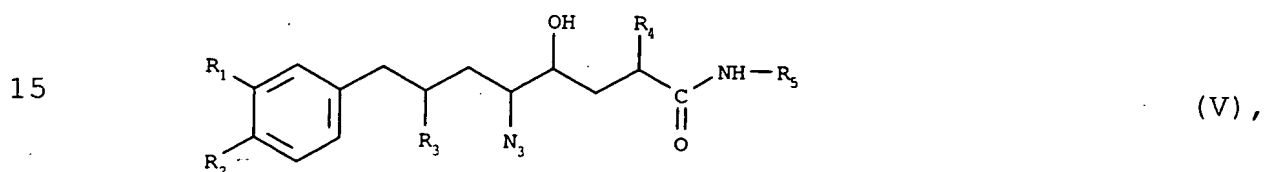
worin X für Cl, Br oder I steht,

b) die Verbindung der Formel III mit einem Azidierungsmittel zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt,



10

c) danach die Verbindung der Formel IV mit einem Amin der Formel  $R_5-NH_2$  zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



15

und

d) zur Herstellung der Verbindung der Formel I die Azidgruppe der Verbindung der Formel V zur Amingruppe reduziert, und dann die Verbindungen der Formel I isoliert, gegebenenfalls unter Zugabe einer salzbildenden Säure.

20

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass  $R_1$   $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy bedeutet,  $R_2$   $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy darstellt,  $R_3$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist,  $R_4$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl bedeutet und  $R_5$  für gegebenenfalls N-Mono- oder N-Di- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituiertes  $H_2NC(O)-C_1-C_6$ -Alkyl steht.

3. Verfahren gemäss Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass  $R_1$  1-Methoxyprop-3-yloxy und  $R_2$  Methoxy bedeuten.

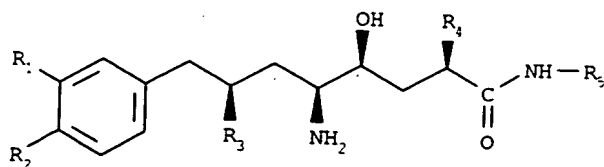
4. Verfahren gemäss Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass  $R_3$  und  $R_4$  je Isopropyl darstellen.

5. Verfahren gemäss Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass  $R_5$  für  $H_2NC(O)-C_1-C_6$ -Alkyl steht.

6. Verfahren gemäss Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass  $R_1$  Methoxy- $C_2$ - $C_4$ -Alkyloxy bedeutet,  $R_2$  Methoxy oder Ethoxy darstellt,  $R_3$   $C_2$ - $C_4$ -Alkyl ist,  $R_4$   $C_2$ - $C_4$ -Alkyl bedeutet und  $R_5$  für  $H_2NC(O)-C_1-C_6$ -Alkyl steht.

7. Verfahren gemäss Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass  $R_1$  3-Methoxy-prop-3-yloxy bedeutet,  $R_2$  Methoxy darstellt,  $R_3$  und  $R_4$  je für 1-Methyleth-1-yl stehen, und  $R_5$   $H_2NC(O)-[C(CH_3)_2]-CH_2-$  darstellt.

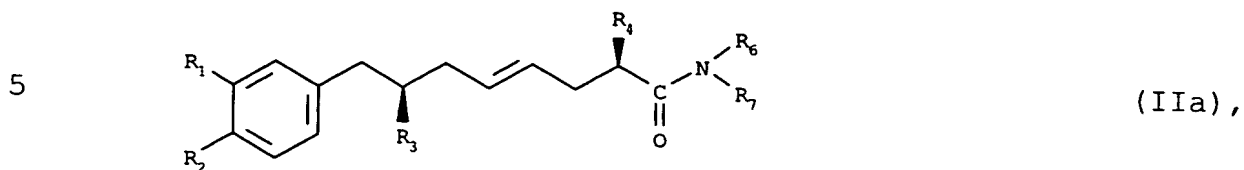
8. Verfahren gemäss den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Diastereomere der Formel Ia herstellt



(Ia),

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, indem man

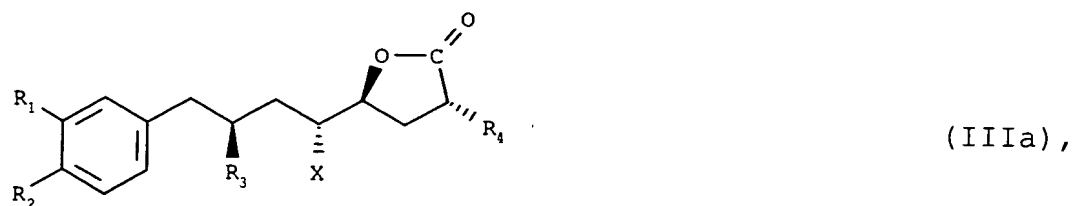
a) eine Verbindung der Formel IIa



worin

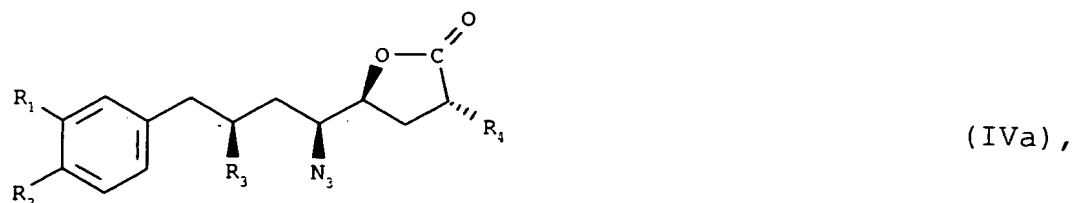
$R_6$  und  $R_7$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Halogenierungsmittel in Gegenwart von Wasser und gegebenenfalls einer Säure zu einer Verbindung der Formel

10 IIIa umgesetzt,

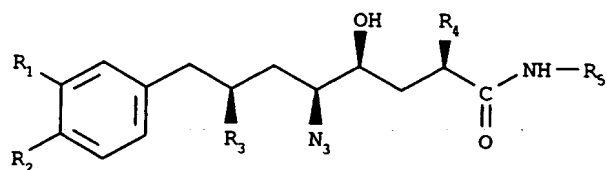


worin X für Cl, Br oder I steht,

15 b) die Verbindung der Formel IIIa mit einem Azidierungsmittel zu einer Verbindung der Formel IVa umgesetzt,



20 c) danach die Verbindung der Formel IVa mit einem Amin der Formel  $R_5-NH_2$  zu einer Verbindung der Formel Va umgesetzt,



(Va),

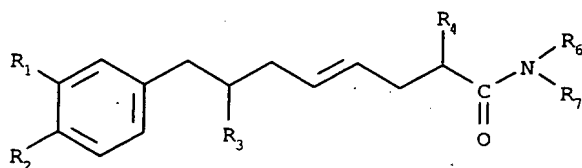
und

- 5 d) zur Herstellung der Verbindung der Formel Ia die Azidgruppe der Verbindung der Formel Va zur Amingruppe reduziert, und dann die Verbindungen der Formel Ia isoliert, gegebenenfalls unter Zugabe einer salzbildenden Säure.

- 10 9. Verfahren gemäss Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass**  $R_1$  für  $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$  steht,  $R_2$   $\text{CH}_3\text{O}-$  bedeutet,  $R_3$  und  $R_4$  je 1-Methylethyl darstellen, und  $R_5$   $-\text{CH}_2-(\text{CCH}_3)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$  bedeutet.

10. Verbindungen der Formel II

15



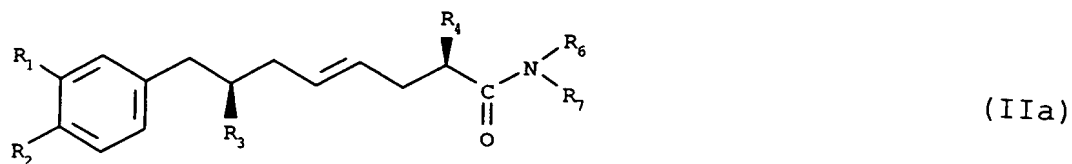
(II),

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

20

11. Verbindungen gemäss Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass**  $R_1$  1-Methoxy-prop-3-yloxy bedeutet,  $R_2$  für Methoxy steht,  $R_3$  und  $R_4$  Isopropyl darstellen, und  $R_6$  Methyl oder Ethyl bedeutet,  $R_7$  für Methyl, Ethyl oder Methoxy steht, oder
- 25  $R_6$  und  $R_7$  zusammen Tetrametylen, Pentamethylen oder  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$  bedeuten.

12. Verbindungen gemäss Ansprüchen 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel IIa

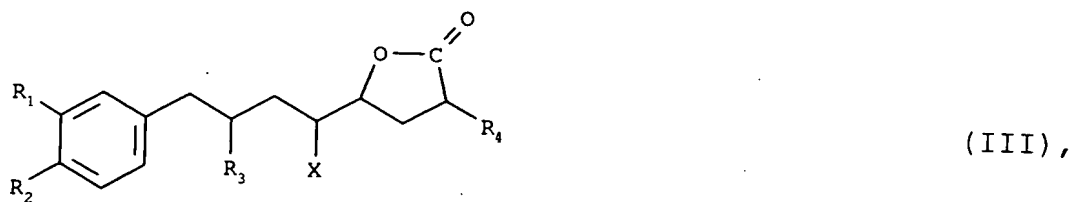


5

entsprechen, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

13. Verbindungen der Formel III

10



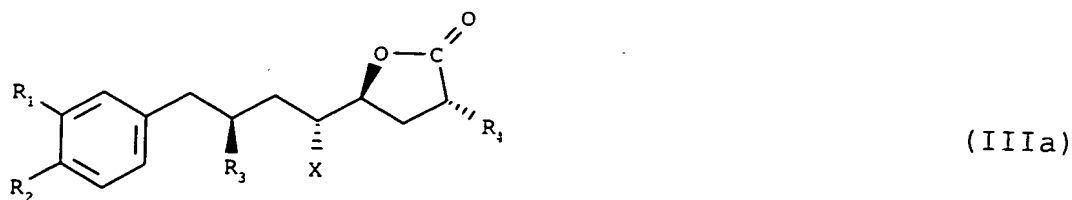
worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $X$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

15

14. Verbindungen gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_1$  1-Methoxy-prop-3-yloxy bedeutet,  $R_2$  für Methoxy steht,  $R_3$  und  $R_4$  Isopropyl darstellen und  $X$  Cl, Br oder I bedeutet.

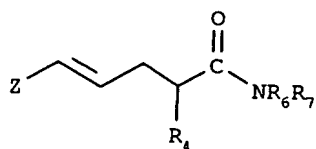
20

15. Verbindungen gemäss Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel IIIa



entsprechen, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $X$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

16. Verbindungen der Formel VII in Form ihrer Racemate oder  
5 Enantiomeren



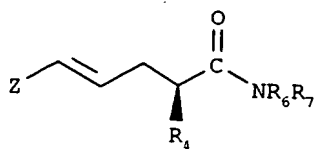
(VII),

worin  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen  
10 haben, und  $Z$  für Cl, Br oder I steht.

17. Verbindungen gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet,  
dass  $R_4$  1-Methylethyl bedeutet,  $Z$  für Cl steht, und  $R_6$  Methyl  
oder Ethyl bedeutet,  $R_7$  für Methyl, Ethyl oder Methoxy steht,  
15 oder  $R_6$  und  $R_7$  zusammen Tetrametylen, Pentamethylen oder -  
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{-O-}$  bedeuten.

18. Verbindungen gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet,  
dass sie der Formel VIIa

20

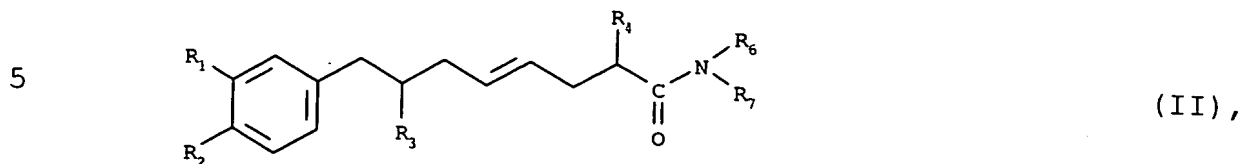


(VIIa),

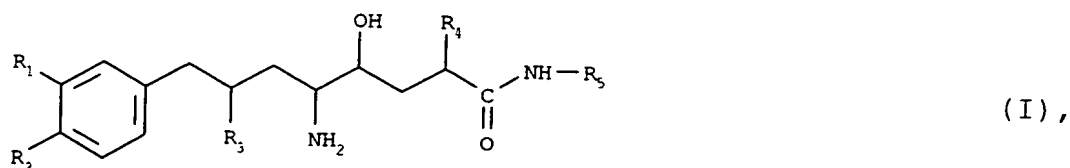
entsprechen, worin  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  die in Anspruch 1 angegebenen  
Bedeutungen haben, und  $Z$  für Cl, Br oder I steht.

# Zusammenfassung

Aus Verbindungen der Formel II



worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyloxy darstellen,  $R_3$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeutet,  $R_4$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht, und  $R_5$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Hydroxyalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aminoalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Dialkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoylamido- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $HO(O)C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylo-(O) $C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $H_2N-C(O)-C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $HN-C(O)-C_1$ - $C_6$ -alkyl oder  $(C_1$ - $C_6$ -Alkyl) $_2N-C(O)-C_1$ - $C_6$ -alkyl darstellt,  $R_6$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl darstellt,  $R_7$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy bedeutet, oder  $R_6$  und  $R_7$  zusammen gegebenenfalls mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-Pentylen oder  $-CH_2CH_2O-$  sind, können durch Halolaktonisierung, Azidierung der Halogengruppe, Ringöffnung mit einem Amin  $R_5-NH_2$ , und Reduktion der Azidgruppe zur Aminogruppe Verbindungen der Formel I

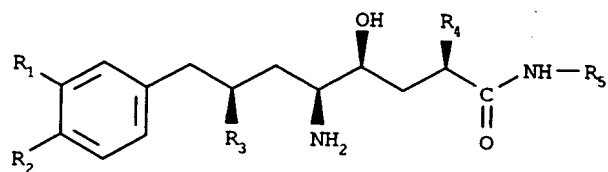


hergestellt werden,

25 worin  $R_5$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Hydroxyalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aminoalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Dialkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoylamido- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $HO(O)C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylo-(O) $C$ - $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $H_2N-C(O)-C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $HN-C(O)-C_1$ -

C<sub>6</sub>-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl darstellt. Wenn man 2(S),7(R)-Diastereomere der Formel II verwendet, erhält man in hoher Reinheit das 2(S),4(S),5(S),7(S)-Diastereomere der Formel Ia

5



(Ia).



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH 00/00384

## A. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C231/12 C07C247/12 C07C233/09 C07C235/34 C07C233/20  
C07D295/18 C07D263/24 C07D307/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 678 503 A (CIBA-GEIGY) 25 October 1995 (1995-10-25) cited in the application claims; examples	1, 10, 13, 16
A	PETER HEROLD ET AL.: "A Versatile and Stereocontrolled Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosters" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 54, no. 5, 3 March 1989 (1989-03-03), pages 1178-1185, XP002149098 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON., US ISSN: 0022-3263 Page 1179, Column 1, Schema I and second Paragraph  -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 October 2000

Date of mailing of the international search report

17/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Zervas, B.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH 00/00384

## C. (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>GÉRARD CAHIEZ ET AL.: "Highly Stereo- and Chemoselective Iron-Catalyzed Alkenylation of Organomagnesium Compounds" SYNTHESIS, no. 8, August 1998 (1998-08), pages 1199-1200, XP002149099 STUTT GART DE cited in the application the whole document</p>	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00384

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 678503 A	25-10-1995	AT 183997 T	15-09-1999
		AU 1642095 A	26-10-1995
		AU 699616 B	10-12-1998
		AU 1642195 A	26-10-1995
		AU 1642395 A	26-10-1995
		BR 1100656 A	06-06-2000
		CA 2147044 A	19-10-1995
		CA 2147052 A	19-10-1995
		CA 2147056 A	19-10-1995
		CN 1117960 A	06-03-1996
		CZ 9500976 A	15-11-1995
		DE 59506707 D	07-10-1999
		EP 0678514 A	25-10-1995
		EP 0678500 A	25-10-1995
		ES 2137478 T	16-12-1999
		FI 951771 A	19-10-1995
		FI 951772 A	19-10-1995
		FI 951773 A	19-10-1995
		HU 74074 A	28-10-1996
		HU 72110 A	28-03-1996
		HU 71701 A	29-01-1996
		JP 8053434 A	27-02-1996
		JP 8081430 A	26-03-1996
		JP 8027079 A	30-01-1996
		NO 951441 A	19-10-1995
		NO 951442 A	19-10-1995
		NO 951443 A	19-10-1995
		NZ 270936 A	24-06-1997
		NZ 270938 A	26-11-1996
		NZ 270939 A	20-12-1996
		US 5606078 A	25-02-1997
		US 5659065 A	19-08-1997
		US 5559111 A	24-09-1996
		US 5654445 A	05-08-1997
		US 5646143 A	08-07-1997
		US 5627182 A	06-05-1997
		US 5705658 A	06-01-1998
		ZA 9503050 A	08-11-1995
		ZA 9503051 A	18-10-1995
		ZA 9503052 A	18-10-1995